

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

(Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Perioperative Evaluierung des Analgesia-Nociception-
Index (ANI) zur Erfassung des Schmerzniveaus
während Allgemeinanästhesie und Spinalanästhesie**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Lisanne Kurrle geb. Kienle

aus Stuttgart

2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Matthias Grünewald

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Sebastian Hinz

Tag der mündlichen Prüfung: 08.02.2019

Zum Druck freigegeben, Kiel, den 14.11.2018

Gez. Prof. Dr. Jochen Renner
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | V |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Hypothesen..... | 6 |
| 2 Material und Methoden..... | 7 |
| 2.1 Patientenevaluation | 7 |
| 2.1.1 Einschluss-/ Ausschlusskriterien..... | 7 |
| 2.2 Monitoring und Variablen der Analgesie/Nozizeption..... | 9 |
| 2.2.1 Analgesia-Nociception-Index (ANI) - kontinuierliche Messung des parasymphathischen Tonus..... | 9 |
| 2.2.2 Aufbau des Gerätes | 11 |
| 2.2.3 Visualisierung..... | 11 |
| 2.2.4 Surgical-Pleth-Index (SPI) | 14 |
| 2.3 Studiengruppen..... | 15 |
| 2.3.1 Gruppe: Allgemeinanästhesie | 15 |
| 2.3.2 Gruppe: Spinalanästhesie ohne Sedierung | 16 |
| 2.3.3 Gruppe: Spinalanästhesie mit Sedierung..... | 17 |
| 2.4 Datenerhebung und -auswertung..... | 17 |
| 2.5 Ablauf der Untersuchung | 18 |
| 2.6 Datenauswertung..... | 20 |
| 3 Ergebnisse | 21 |
| 3.1 Patientenklientel..... | 21 |
| 3.2 Verlaufsbeobachtungen von ANI, SPI, HF und SBP..... | 22 |
| 3.2.1 Analgesia-Nociception-Index 1 | 22 |
| 3.2.2 Analgesia-Nociception-Index 2 | 24 |
| 3.2.3 Surgical-Pleth-Index..... | 25 |
| 3.2.4 Variablen des Standardmonitorings | 27 |
| 3.2.4.1 Herzfrequenz | 27 |
| 3.2.4.2 Systolischer Blutdruck..... | 29 |
| 4 Diskussion..... | 31 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 4.1 | Die Narkoseformen GA, SpA und SpA-S haben bis auf den Zeitpunkt „Schnitt“ keinen signifikanten Einfluss auf den ANI ... | 32 |
| 4.2 | Der Schmerzreiz „Schnitt“ führt nicht zu einem Abfall des ANI, sondern zu einem Anstieg. | 35 |
| 4.3 | Änderungen des ANI werden in Herzfrequenz und Blutdruck nicht eindeutig widerspiegelt. | 37 |
| 4.4 | Limitationen..... | 39 |
| 5 | Zusammenfassung | 41 |
| 6 | Literaturverzeichnis..... | 43 |
| 6.1 | Abbildungsverzeichnis | 50 |
| 6.2 | Tabellenverzeichnis | 50 |
| 7 | Anhang | 51 |
| 7.1 | Ethikantrag..... | 51 |
| 7.2 | Einverständniserklärung/Patienteninformation/ Patientenbogen | 53 |
| 8 | Danksagung | 56 |
| 9 | Eidesstattliche Versicherung..... | 57 |
| 10 | Projektbezogene Publikationen..... | 59 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|---|
| AEP | Akustisch evozierte Potentiale |
| AF | Atemfrequenz |
| ANI | Analgesia-Nociception-Index |
| ANS | Autonomes Nervensystem |
| ASA | American Society of Anesthesiologists |
| AWR | Aufwachraum |
| BIS | Bispektralindex |
| BL | Baseline |
| BMI | Body-Mass-Index |
| bzw. | beziehungsweise |
| DGAI | Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin |
| d.h. | das heißt |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| et al. | et altera |
| Fa. | Firma |
| FiO ₂ | Fraktion des eingeatmeten Sauerstoffs/ Fraction of inspired oxygen |
| g | Gramm |
| GA | Allgemeinanästhesie/ General anaesthesia |
| ggf. | Gegebenenfalls |
| gyn. | gynäkologisch |
| H | Stunde (hour) |
| HBI | Herzschlagintervall/ heartbeat interval |
| hf | high frequency |
| HF | Herzfrequenz |
| Hrsg. | Herausgeber |
| Hz | Hertz |
| IASP | International Association for the Study of Pain |
| i.d.R. | in der Regel |

| | |
|------------------|--|
| INT | Intubation |
| kg | Kilogramm |
| KG | Körpergewicht |
| L | Liter |
| lf | low frequency |
| LWK | Lendenwirbelkörper |
| m | männlich |
| mg | Milligramm |
| min | Minute |
| ml | Milliliter |
| NIBD | Nicht-invasive-Blutdruckmessung |
| n.u. | normalized unit |
| o.g. | oben genannte(n) |
| OP | Operation |
| PC | Personal Computer |
| PEEP | Positive endexpiratorischer Druck/ Positive endexpiratory pressure |
| PPGA | Photoplethysmographische Pulswellenamplitude/ photoplethysmographic amplitude |
| prokt. | proktologisch |
| s. | Sekunde(n) |
| SBP | Systolischer Blutdruck /systolic blood pressure |
| SD | Standardabweichung/ standard deviation |
| SpA | Spinalanästhesie |
| SpA-S | Spinalanästhesie mit Sedierung |
| SPI | Surgical-Pleth-Index |
| SPO ₂ | Sauerstoffsättigung |
| SpP | Anlage der Spinalanästhesie/spinal puncture |
| SSI | Surgical Stress Index |
| urol. | urologisch |
| USB | Universal-Serial-Bus |
| w | weiblich |
| z.B. | zum Beispiel |

1 Einleitung

“Da ließ Gott der Herr einen tiefen Schlaf fallen auf den Menschen und er schlief ein. Und er nahm seiner Rippe eine und schloss die Stätte zu mit Fleisch.“¹

Dieses Zitat aus der Schöpfungsgeschichte der Bibel lässt erahnen, dass Menschen schon seit sehr langer Zeit den Wunsch nach einem Schlaf ähnlichen und gleichzeitig schmerzfreien Zustand hatten.

Bis Mitte des 19. Jahrhunderts bestand die Möglichkeit einer Beeinflussung des Bewusstseins durch Substanzen, welche aus Pflanzen gewonnen wurden (zum Beispiel Opium oder Kokain). Auch wurden mechanische beziehungsweise physikalische Methoden, wie die Kompression von Nerven oder Kälteapplikation versucht.

Ein merklicher Fortschritt wurde 1844 in den USA erzielt. Horace Wells, ein Zahnarzt, nutzte die analgesierende und sedierende Wirkung von Lachgas (Distickstoffmonoxid) bei einer Zahnextraktion.^{2,3} Der eigentliche Durchbruch kam zwei Jahre später mit der Äthernarkose, bei der William T. Green Morton nachwies, dass ein Eingriff in Narkose am Menschen möglich ist. Der 1. Oktober 1846 ging als „Äthertag von Boston“ in die Geschichte ein und gilt heute als das Geburtsdatum der modernen Anästhesie.⁴ Im darauffolgenden Jahr führte Johann Friedrich Dieffenbach mit seinem Werk „Der Äther gegen den Schmerz“ die schmerzfreie Narkose schließlich auch in Deutschland ein.⁵

Narkosen sind heute einerseits durch die technische und andererseits durch die medikamentöse Entwicklung viel sicherer geworden. Durch das Standardmonitoring (EKG, Pulsoxymetrie und nicht-invasive Blutdruckmessung) und den Einsatz hochentwickelter Beatmungstechnik können heute auch Patienten mit einem erheblichen Narkoserisiko überwacht und operiert werden.

Nach nahezu 170-jähriger Geschichte und Fortentwicklung der Anästhesie, gibt es heute zwar Methoden die uns Auskunft über die Tiefe der Bewusstseinsausschaltung (Hypnose) geben, (z.B. Bispektralindex (BIS),

Spektrale Entropie, Akustisch evozierte Potentialen (AEP) und andere),^{6,7} für die Evaluation der Analgesie während einer Narkose, werden bislang hingegen lediglich das Standardmonitoring⁸ sowie sichtbare Reaktionen des autonomen Nervensystems, wie Eigenreflexe^{9,10}, Pupillenreaktion¹¹, Schwitzen etc. angewendet.¹² Da jeder Patient unterschiedlich auf die eingesetzte Sedierung und Analgesie reagiert, wäre eine individuelle und exakte Messung der nozizeptiven-anti-nozizeptiven Balance von großem Vorteil. Hiermit könnten eine Verbesserung der individuellen Narkoseeinstellung, ein schnelleres Erwachen aus der Narkose und eine effektivere Schmerztherapie während und nach der Operation möglich gemacht werden.

Schon die Definition der Narkose: „Durch ein Narkosemittel bewirkter schlafähnlicher Zustand mit Ausschaltung des Bewusstseins und damit der Schmerzempfindung.“¹³ zeigt, dass die Unterdrückung der Schmerzempfindung (Analgesie) zusammen mit der Hypnose und der Amnesie vor allem auch für den Patienten die wichtigsten Komponenten der Narkose sind.^{14–16}

Um die physikalisch-chemischen Vorgänge und somit den Mechanismus der Narkose beim Menschen verstehen zu können, muss man sich zunächst die Fragen stellen, wie der Schmerz im Körper überhaupt entsteht und wie sich das Schmerzempfinden während einer Narkose verändert. Dies möchte ich nun im Folgenden erläutern.

Wichtig hierbei ist die Unterscheidung zwischen Schmerz und Nozizeption.

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen beschrieben wird.“ So lautet die offizielle Definition der „International Association for the Study of Pain (IASP)“.¹⁷ Somit ist Schmerz eine subjektive Empfindung, die stark von der erinnerten Schmerzerfahrung abhängt. Es kommt zu einer Schmerzbewertung, diese ist wiederum bei jedem Menschen verschieden. Das erklärt, warum dieselbe Schmerzintensität von dem einzelnen Individuum unterschiedlich wahrgenommen wird und ist eine Herausforderung

für die Dosierung der Analgetika während der Ausschaltung des Bewusstseins in der Narkose.

Nozizeption beschreibt den rein physiologischen Schmerz und somit „den neuronalen Prozess der Wahrnehmung und Verarbeitung von akut oder potentiell gewebeschädigenden Reizen.“¹⁸ Das Bewusstwerden des Schmerzes wird hierbei außer Acht gelassen.

Die Empfindung von Schmerz resultiert aus der Erregung von sogenannten Nozizeptoren, freien Nervenendigungen, meist der C- und A δ -Fasern und kann durch unterschiedliche Stimuli wie Kälte, Wärme, Entzündungsreaktionen oder mechanische Einwirkungen bewirkt werden.

Auf molekularer Ebene werden durch chemische Veränderungen Schmerzmediatoren wie Natrium, Kalium, Wasserstoffionen, Zytokine und Histamin freigesetzt, welche zusammen eine substantielle Erregung der Noziseptoren hervorrufen. Dies sind perlschnurartig aufgetriebene Endigungen von peripheren Fortsätzen der Nervenzellen (Axone), welche elektrische Impulse vom Zellkörper der Nervenzellen weg leiten. Die Mehrheit der zugehörigen Nervenleitfasern sind langsam leitende C-Fasern (<1m/s), die restlichen Fasern sind schnell leitende A δ -Fasern (5-30m/s). Der Zellkörper der Axone wiederum befindet sich in den sogenannten Hinterwurzelganglien oder auch Spinalganglien. Sie sind eine Ansammlung von Nervenzellen, welche zum Spinalnerv gehören und sich in der Hinterwurzel des Rückenmarks befinden.

Nach der Verschaltung im Rückenmark wird der Schmerzimpuls über den Tractus spinothalamicus (Vorderseitenstrang) zum Thalamus und der Großhirnrinde weitergeleitet. Dort wiederum werden die einströmenden Schmerzimpulse auf unterschiedliche Weise moduliert.¹⁹

Obwohl wir die physiologischen Vorgänge kennen, gibt es kein Maß, welches die Qualität, Intensität und das Ausmaß der individuellen Schmerzreaktion reproduzierbar objektiviert. Schmerzempfindungen können auf verschiedene Art gehemmt bzw. unterdrückt werden. Während der Vollnarkose ist eine wirksame anti-nozizeptive (analgetische) Therapie sehr wichtig, da Anästhetika und

Hypnotika zwar die Schmerzwahrnehmung unterdrücken, jedoch oft nicht hinreichend analgetisch wirken. Zeichen der Nozizeption sind durch die Aktivierung des Sympathikus ausgelöste Reaktionen, wie hämodynamische Antworten (Tachykardie, Hypertonie) und Reaktionen des autonomen Nervensystems (Blinzeln, Schwitzen, sowie Bewegungen). Wie oben bereits erwähnt sind Schmerzempfindungen individuell und subjektiv, weshalb sie nur schwer objektiviert werden können und deshalb eine adäquate und exakte Beurteilung der Nozizeption kaum möglich ist.

In der Allgemeinanästhesie werden häufig Opioidanalgetika zur Schmerzbehandlung eingesetzt, welche neben anderen Wirkungen, wie Sedierung und Euphorie, eben auch eine starke Schmerzstillung bewirken. Opioide binden an die Opioid-Rezeptoren, welche beim Menschen überwiegend im Gehirn und Rückenmark vorkommen.²⁰ Opioide haben verschiedene Wirkmechanismen, zum einen aktivieren sie die anti-nozizeptiven absteigenden Bahnen im Rückenmark, zum anderen hemmen sie die Weiterleitung der Schmerzimpulse direkt. Des Weiteren modulieren sie die Schmerzwahrnehmung, so dass der Schmerz als weniger unangenehm angesehen wird.²¹

Doch nicht nur Opioidanalgetika kommen in der Anästhesie zum Einsatz, eine weitere Gruppe der Analgetika sind Aminoamide und Aminoester, diese spielen bei der Lokalanästhesie eine wichtige Rolle. Durch die Blockade von spannungsabhängigen Natriumkanälen schwächen sie die nozizeptive Erregung und Weiterleitung im Nervensystem ab.²¹

Die Wirkung der Analgesie an den GABA-/ und Opioid Rezeptoren bzw. Na-Kanälen ist bei jedem Menschen unterschiedlich und individuell ausgeprägt. Dies wird durch die individuelle Schmerzwahrnehmung und Schmerzreduktion bei Gabe definierter Mengen an Analgetika beim nicht narkotisierten Menschen deutlich. Sehr viel schwieriger ist es, dieses komplexe Geschehen bei einem narkotisierten Menschen beurteilen zu können, bei welchem auf eine subjektive Empfindung nicht zugegriffen werden kann.

Bisher werden zur Einschätzung der Narkosetiefe und des Schmerzempfindens während einer Narkose vor allem sichtbare Reaktionen des Patienten, wie Bewegungen, Lidschlag oder Schwitzen, sowie die Messungen des Standardmonitorings verwendet. Eine validierte und spezifische Methode zur reproduzierbaren, apparativen Messung der Schmerzempfindung in der klinischen Routine existiert derzeit nicht.

In der vorliegenden Arbeit, wurde nun der Analgesia-Nociception-Index (ANI) zur perioperativen Messung der Analgesie/ Nozizeption während Allgemein- und Spinalanästhesie bewertet.

Die Beurteilung des ANI, welcher auf der Variabilität der Herzfrequenz basiert²² und über das Standard-EKG abgeleitet wird²³, soll die Schmerzmitteldosierung optimieren helfen, die postoperative Schmerzüberempfindlichkeit reduzieren und die Genesungszeiten nach Operationen verkürzen. Insgesamt wird erhofft eine Reduktion der unerwünschten Arzneimittelwirkungen der sedierenden sowie der analgesierenden Medikamente zu erreichen.

Das sofortige Aufzeigen von Dysbalancen während der Narkose, die Möglichkeit aufkommende Schmerzen vorherzusagen sowie die einfache nicht-invasive Anwendung über das Standardmonitoring, sind ggf. von sehr großem Vorteil.

In dieser Studie soll gezeigt werden, dass der ANI zur intraoperativen Beurteilung der Nozizeption bei Patienten mit Allgemeinanästhesie und Spinalanästhesie mit und ohne Sedierung dienen kann.

1.1 Hypothesen

In vielen der bisherigen Studien zur Evaluierung des Schmerzlevels mittels ANI, wurde diesem eine konsequente Detektion von Schmerzen postuliert.^{24–30} Die Mehrzahl dieser Studien schloss jedoch ausschließlich Patienten mit Allgemeinanästhesie ein. Die bei der Allgemeinanästhesie eingesetzten Opioide wirken sowohl auf kortikaler, als auch auf subkortikaler Ebene modifizierend auf die nozizeptiven Leitungsbahnen. Die verwendeten Narkotika haben ebenso wie die Opioide einen Einfluss auf die Verarbeitung und Bewertung des Schmerzes.

Die vorliegende Arbeit basiert auf der Idee, dass bei der Spinalanästhesie, bei welcher eine komplette Ausschaltung der Schmerzleitung erfolgt, genauer zwischen hypnotischer und analgetischer Einflussfaktoren differenziert werden kann.

Mit diesem Hintergrund und auf der Basis der vorangegangenen Studien, wurden folgende Hypothesen entwickelt:

- 1) Der ANI unterscheidet sich nicht zwischen Patienten mit Allgemeinanästhesie und Spinalanästhesie
- 2) Der Schmerzreiz „Schnitt“ führt zu einem Abfall des ANI
- 3) Herzfrequenz (HF) und systolischer Blutdruck (SAP) zeigen eine negative Korrelation mit dem ANI

2 Material und Methoden

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Christian-Albrecht-Universität Kiel genehmigt (Aktenzeichen 120/08). Mit jedem Patienten wurde am Vortag des Eingriffes ein ausführliches Aufklärungsgespräch geführt, ein Aufklärungsbogen wurde ausgehändigt, sowie eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie eingeholt.

2.1 Patientenevaluation

2.1.1 Einschluss-/ Ausschlusskriterien

Im Zeitraum von September 2011 bis Dezember 2012 wurden 46 Patienten in die prospektive Studie zur Evaluation des ANI eingeschlossen. Die Patienten waren für einen elektiven, operativen Eingriff in drei unterschiedlichen Gruppen (Allgemeinanästhesie beziehungsweise rückenmarksnaher Regionalanästhesie jeweils mit oder ohne Sedierung) geplant. Eine Randomisierung erfolgte nicht. Von den initial 102 gescreenten Patienten, konnten letztlich 46 in die Studie aufgenommen werden. 56 Patienten mussten aufgrund ihrer Vorerkrankungen von der Studie ausgeschlossen werden. Ein Patient wurde nachträglich aufgrund von intraoperativ aufgetretenen Herzrhythmusstörungen aus der Studie ausgeschlossen.

Einschlusskriterien:

- Volljährigkeit
- geplanter operativer Eingriff
- Body-Mass-Index (BMI) $<35\text{kg/m}^2$
- American Society of Anesthesiologists (ASA) - Klassifikation I bis III

Ausschlusskriterien:

- chronische Herzrhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern, atrioventrikulärer Block)
- ein implantierter Herzschrittmacher
- chronische Schmerzpatienten mit dauerhafter Medikamenteneinnahme
- Notfall-Operationen
- Alter unter 18 Jahren

Wenn die Einschlusskriterien erfüllt waren und keine Ausschlusskriterien bestanden, wurden die Patienten über den Ablauf der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie.

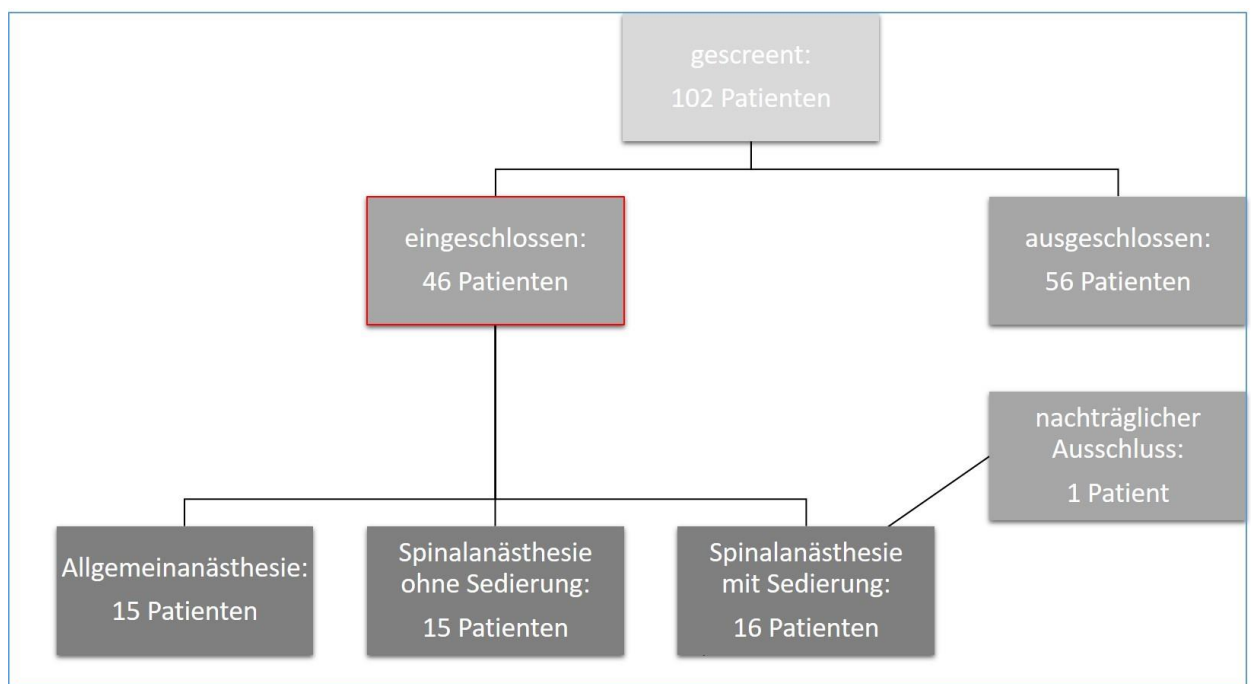


Abbildung 1: Screening der Patienten

Ein-/ Ausschluss nach o.g. Kriterien und Aufteilung in den Messgruppen Allgemeinanästhesie (GA), Spinalanästhesie (SpA) und Spinalanästhesie mit Sedierung (SpA-S).

2.2 Monitoring und Variablen der Analgesie/Nozizeption

2.2.1 Analgesia-Nociception-Index (ANI) - kontinuierliche Messung des parasympathischen Tonus

Der Sinusknoten, welcher im rechten Vorhof lokalisiert ist, stellt den physiologischen Schrittmacher des Herzens dar. Von dort aus wird die Erregung in den Atrioventrikularknoten und schließlich über das His-Bündel und die Purkinje-Fasern zum Herzmuskel (Myokard) geleitet. Dies führt zur Kontraktion des Herzens. Das Zeitintervall, welches zwischen den einzelnen Kammerkontraktionen kontinuierlich schwankt wird als Herzratenvariabilität (HRV) bezeichnet.³¹ Für diese Schwankungen ist das vegetative Nervensystem verantwortlich, welches eine ständige Anpassung an körperliche Umstände und äußere Einflüsse vornimmt. Es ist verbunden mit dem Sinusknoten des Herzens und wird in das sympathische und das parasympathische Nervensystem unterteilt. Sympathikus und Parasympathikus, haben eine antagonistische Wirkung. Vereinfacht gesagt, ist der Sympathikotonus für schnelle Reaktionen verantwortlich, er kann somit als „Antrieb“ bezeichnet werden. In Bezug auf das Herz, erhöht das sympathische System mittels Adrenalin und Noradrenalin die Herzfrequenz, die Erregungsweiterleitungsgeschwindigkeit und die Kontraktionskraft. Im Gegensatz dazu funktioniert der Parasympathikus, welcher als Neurotransmitter das Acetylcholin einsetzt, als „Bremse“ und verlangsamt also die Herzfrequenz, sowie die Erregungsweiterleitung.³²

Das Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus wird durch die Anpassungsfähigkeit des Herzens auf Körpersignale und äußere Reize moduliert.²² So spiegelt sich durch Veränderung der Herzfrequenz und somit auch der unterschiedlich langen Zeitintervalle zwischen zwei Kammerkontraktionen die oben genannte Herzratenvariabilität wieder.

Beeinflusst werden kann die HRV durch mehrere Faktoren. Hierbei sollte die sogenannte respiratorische Arrhythmie genannt werden:

Bei der Inspiration werden Dehnungsrezeptoren in der Lunge aktiviert, welche wiederum eine Wirkung auf hemmende Interneurone des Nervus vagus (Parasympathikus) haben und somit das Gleichgewicht zu Gunsten des Sympathikus verschieben und damit eine Erhöhung der Herzfrequenz bewirken. Bei der Expiration kehrt sich dieser Mechanismus um, die Herzfrequenz nimmt ab.^{33,34}

Einen weiteren Einflussfaktor stellt die Körperlage dar: Beim Aufrichten des Körpers vom Liegen zum Stehen, sackt vermehrt Blut in die untere Körperhälfte, dies verursacht einen verminderten venösen Rückstrom. Das Schlagvolumen und der arterielle Blutdruck sinken. Als Folge hiervon kommt es zur Aktivierung des Sympathikus und somit zum kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz.³⁵

Bei der Messung des ANI wird das Wavelet-Transforming verwendet, um die HRV zu ermitteln und in einen repräsentativen Index darzustellen.³⁶⁻³⁹ Hierbei werden die R-R-Intervalle in Level mit unterschiedlichen Frequenzen eingeteilt. Relevant für die Messung des ANI sind Serien mit hohen Frequenzen (hf 0,15 - 0,4 Hz bzw. nach Normierung und Filterung: 0 - 0,2 normalized units (n.u.)), da in diesen Bereichen der Parasympathikus (der vom Analgesia-Nociception-Index-Monitor erfasst werden soll) überwiegend aktiv ist. Weiterhin gibt es die niedrigen Frequenzen (lf 0,04 - 0,15 Hz), diese werden sowohl vom Parasympathikus, als auch vom Sympathikus beeinflusst. Nicht relevante R-R-Serien werden maschinell herausgefiltert. Durch diese Messung und Transformation ist eine qualitative und quantitative Messung der Änderung der Herzfrequenz (entsprechend der R-R-Abstände) gewährleistet.⁴⁰ Über eine Echtzeit-EKG-Analyse (250 Hz EKG) erkennt das Gerät automatisch die Maxima der relevanten R-Zacken des EKG und berechnet die Zeitintervalle (Abstand der R-Zacken) zwischen den R-Folgen, welche als Herzperioden bezeichnet werden.

Artefakte und Extrasystolen werden zunächst mittels eines elektronischen Filters erkannt und vor der Berechnung eliminiert, dann folgt zusätzlich zu der eben genannten Signal-Analyse eine Qualitätskontrolle, welche dafür zuständig ist, die Messung bei zu vielen arrhythmischen Herzschlägen zu stoppen und erst dann

fortzuführen, wenn wieder ein regelmäßiger Sinusrhythmus vorliegt. Die Realtime-Messwerte werden über 64 Sekunden ($= 4 \times 16 \text{ s} = A1, A2, A3, A4$) erfasst und analysiert, man spricht von ANI 1. Ein zweiter, über 120 s gemittelter ANI-Wert, der ANI 2 wird neben dem Realtime-Messwert angezeigt. Die obengenannten 64-Sekunden-Messwerte werden genormt und anschließend wird jede RR-Folge durch die Norm (S) geteilt ($RR = RR/S$).⁴¹

2.2.2 Aufbau des Gerätes

Der in einem kleinen Personal Computer (PC) eingebaute ANI-Monitor besteht aus drei Modulen zur Erfassung, Verarbeitung und Darstellung der Daten. Erfasst wird das vom Standardmonitor eingespeiste EKG-Signal, die Verstärkung und Umwandlung desselben (von analog auf digital) erfolgt im zweiten Modul welches die verarbeiteten Informationen zur visuellen Darstellung an die dritte Einheit weiterleitet. Der ANI-Monitor (Fa. MetroDoloris, Lille, Frankreich) verfügt des Weiteren über eine Universal Serial Bus (USB)-Schnittstelle mittels derer die Daten auf ein externes Speichermedium exportiert werden können.⁴¹

2.2.3 Visualisierung

Auf einem Bildschirm werden die gewonnenen Messdaten graphisch dargestellt. Die Erfassung des EKGs wird am Bildschirmunterrand angezeigt. Alle technischen sowie physiologischen Artefakte (z.B. Extrasystolen) werden vorab herausgefiltert. Zusätzlich wird das oben beschriebene Wavelet-Transforming^{37,38,41} verwendet, um die für die Messung relevanten R-Zacken von den QRS-Komplexen abzugrenzen. Über dem Bildschirmfenster zur EKG-Erfassung befindet sich ein weiteres kleines Fenster, welches den Einfluss der Atmung und damit die oben beschriebene respiratorische Arrhythmie auf das EKG (speziell auf die RR-Folgen) anzeigt. Somit kann der Parasympathikotonus und damit auch indirekt die Nozizeptive-Anti-Nozizeptive Balance beurteilt werden.^{33,40,42} Die Darstellung erfolgt als Fläche über den RR-Folgen. Je größer die Fläche, desto höher ist der Parasympathikotonus im zugehörigen

Zeitintervall. Hierbei möchte ich noch einmal auf den essentiellen Zusammenhang zwischen dem vegetativen Nervensystem (Sympathikus und Parasympathikus) und dessen Einfluss auf die Herzratenvariabilität und somit auch auf die respiratorische Arrhythmie, welche eine Komponente der HRV ist eingehen: Ein Überwiegen der hohen Frequenzen (hf) des Wavelet-Transforming bedeutet ein effektives Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus. Interessant ist nun, dass bei Aktivierung des sympathischen Nervensystems (z.B. Schmerz, Stress etc.) die für die Messung relevanten hf der HRV abnehmen und die niedrigen Frequenzen (lf) zunehmen. Diese Änderungen werden benutzt um den ANI zu berechnen.

Dieser wird im Hauptfenster des Bildschirms abgebildet. Hierbei werden Werte von 0 bis 100 erreicht, wobei 100 einer minimalen nozizeptiven Aktivierung entspricht (hoher Parasympathikotonus) und 0 einen hohen Schmerzlevel ausdrückt (niedriger Parasympathikotonus). Hierfür werden zwei unterschiedliche Werte hinzugezogen: Ein Momentwert (Realtime-Wert), welcher die zeitlich unverzögerte Messung widerspiegelt (gelb) und einen sogenannten Tendenzwert, welcher einen über ein Zeitintervall von jeweils 2 Minuten gewonnenen Durchschnittswert darstellt (orange).⁴¹

Beide Indices werden benötigt um hämodynamische Reaktionen während einer Narkose anzuzeigen.

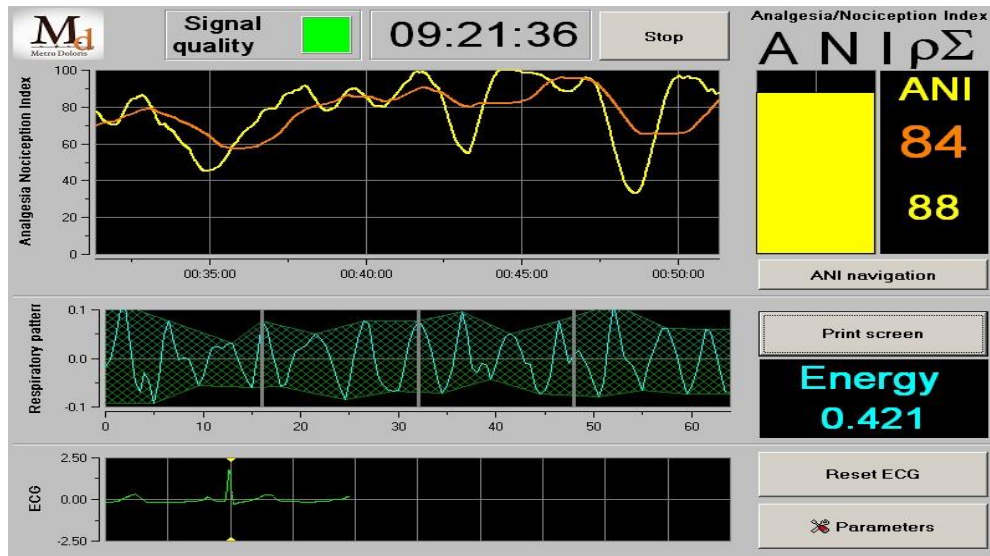


Abbildung 2: Beispiel einer ANI-Aufzeichnung

Das obere Fenster zeigt den aktuellen und den über zwei Minuten gemittelten ANI. Das mittlere Fenster stellt die Respiration, das untere Fenster das EKG dar.

2.2.4 Surgical-Pleth-Index (SPI)

Der SPI, ehemals SSI (Surgical Stress Index) (S/5 Anästhesie-Monitor Studiengerät, Fa. GE-Healthcare, Helsinki, Finnland) ist, wie der ANI, ein numerischer Index zur Beurteilung der Analgesie/ Nozizeption. Entwickelt wurde er bereits 2007 und zum ersten Mal an gynäkologischen Patientinnen während Allgemeinanästhesie mit Propofol und Remifentanyl getestet.

Ebenso wie beim ANI wird ein Index von 0 - 100 berechnet. Im Gegensatz zum ANI jedoch bezeichnet ein SPI-Wert von 100 ein hohes Schmerz-/ Stress-Level und ein SPI von 0 kein bzw. ein geringes Schmerz-/ Stress-Level.

Der SPI wird aus zwei Variablen abgeleitet und zwar aus dem normalisierten Herzschlagintervall (HBI) und der normalisierten Pulswellenamplitude (PPGA). Die Gleichung, aus welcher sich der SPI berechnen lässt lautet:

$$SSI = 100 - (0,67 \times PPGA_{norm} + 0,33 \times HBI_{norm}).$$

Die Ableitung der Werte erfolgt über eine Plethysmographie, welche per Fingerclip am Patienten gemessen wird. Dann erfolgt die Verbindung mit dem SPI-Monitor, dieser kalkuliert mittels einer speziellen Software aus den kontinuierlich ausgewerteten Rohdaten den SPI. Hierbei werden mit einem Medianfilter Frequenzen im Bereich von 100 Hz gefiltert und in Signale umgewandelt. Es entsteht eine Verzögerung von ca. 10 Sekunden, zwischen der Messung und der Anzeige der Änderung des SPI.^{43–46}

2.3 Studiengruppen

Es erfolgte die Patientenaufklärung und hiernach, je nach bevorstehendem operativem Eingriff die Zuteilung der Patienten in eine der drei Studiengruppen (Allgemeinanästhesie, Spinalanästhesie ohne Sedierung oder Spinalanästhesie mit Sedierung). Die Einteilung erfolgte durch den betreuenden Anästhesisten, nicht randomisiert, nach klinischen Gesichtspunkten.

In allen drei Studiengruppen erhielten die Patienten ca. 45 Minuten vor der Operation eine Prämedikation mit Midazolam (Dormicum®) von 3,75 - 7,5 mg. Zusätzlich wurde eine Antibiotikaphylaxe mit Cefuroxim (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) oder Ciprofloxacin (Ciprobay®, Bayer AG, Leverkusen) verabreicht.

2.3.1 Gruppe: Allgemeinanästhesie

Patienten der Studiengruppe Allgemeinanästhesie erhielten zur Präoxygenierung für einen Zeitraum von 5 Minuten 100 % Sauerstoff bei einem Frischgasfluss von 6 - 10 l/min.

Die Narkoseeinleitung erfolgte durch eine Dauerinfusion von Remifentanyl (Ultiva®, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Bülh) von 0,2 - 0,5 µg/kgKG/min intravenös und einer Induktionsdosis Propofol 1% (MCT Fresenius®, Fresenius Kabi Deutschland GmbH; Bad Homburg) von 2 mg/kgKG, bei einer Erhaltungsdosis von 3 - 6 mg/kgKG/h.

Nach Eintreten des Bewusstseinsverlustes erfolgte das Einbringen einer Larynxmaske. Bei notwendiger orotrachealer Intubation erfolgte die Relaxierung mit 0,6 mg/kgKG Rocuronium (Esmeron®, MSD Merck Sharp & Dohme AG, Haar). Die Intubation schloss sich nach Feststellung der Muskelrelaxierung, durch den Verlust der Muskeleigenreflexe/ Schutzreflexe an. Hierzu wurde der Kornealreflex getestet, sowie ein Schmerzreiz der Haut ausgelöst.

Mittels Auskultation des Epigastriums und der Lunge sowie kapnometrischer Kontrolle der korrekten Lage des Tubus, wurde die seitengleiche Lungenbelüftung sichergestellt und anschließend die Larynxmaske beziehungsweise der Tubus fixiert.

Die druckkontrollierte Beatmung erfolgte mit einer inspiratorischen Sauerstoffkonzentration (FiO_2) von 0,4 - 1, einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP - Positive endexpiratory pressure) von 2 - 5 cmH_2O , bei einem maximalen Beatmungsdruck von 13-18 cmH_2O . Das Atemzugvolumen betrug 5 -7 ml/kgKG und die Atemfrequenz (AF) lag zwischen 10-16/min.

Cafedrin-Theodrenalin (Akrinor®, Ratiopharm GmbH, Ulm), Sauerstoff und Opiode wurden nach Bedarf (Hypotonie, Tachykardie, Schmerzreize, etc.) appliziert.

Circa dreißig Minuten vor Narkoseausleitung erhielten die Patienten 1 g Metamizol (Novalgin®, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt am Main) intravenös. In den Fällen in denen Kontraindikationen für Metamizol bestanden wurde 1 g Paracetamol (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) intravenös appliziert.

Die kontinuierliche Infusion von Remifentanyl und Propofol wurde kurz vor dem Abschluss der Hautnaht beendet.

2.3.2 Gruppe: Spinalanästhesie ohne Sedierung

Die Spinalanästhesie wurde entsprechend der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) durchgeführt.^{47,48} Der Patient wurde sitzend mit nach vorne gebeugtem Kopf und dorsokonvexer Flexion der Wirbelsäule gelagert. Nach großflächiger, dreimaliger Hautdesinfektion wurde der 4. Lendenwirbelkörper (LWK) mittels einer gedachten Verbindungslinie der beiden Cristae iliacae palpatorisch identifiziert (Landmarken-Technik). Anschließend wurde an der zuvor erfolgten

Hautmarkierung der Injektionsstelle (zwischen LWK 3 und 4) eine Hautanästhesie mit 5 ml

Mepivacain 1% (Scandicain®, Astra Zeneca GmbH, Wedel) durchgeführt. Nach erfolgreicher Punktion des Subarachnoidalraumes mit einer Lumbalpunktionsnadel nach Sprötte 24G (Fa. Braun, Melsungen, Deutschland) wurde abhängig von der Größe des Patienten 2,4 – 3,1 ml Bupivacain isobar 0,5% (Carbostesin®, Astra Zeneca GmbH, Wedel) intrathekal appliziert.

Nach den ersten Anzeichen der blockierenden Wirkung des Lokalanästhetikums wurden die Patienten in Rückenlage positioniert. Die korrekte Ausbreitung der Blockade wurde mittels Temperaturdiskrimination zu verschiedenen Zeitpunkten überprüft und die Patienten erst nach zufriedenstellendem Ergebnis für die Operation freigegeben.

Über einen Zeitraum von etwa 5 Minuten erhielten alle Patienten eine Sauerstoffzufuhr mit kontinuierlich 1 – 5 l Sauerstoff/min über eine Gesichtsmaske.

2.3.3 Gruppe: Spinalanästhesie mit Sedierung

Die Spinalanästhesie wurde wie unter 2.4.2 beschrieben durchgeführt. Darüber hinaus erhielten die Patienten dieser Studiengruppe eine kontinuierliche Infusion mit Propofol 1%, 1-2 mg/kgKG/h. Die Infusion wurde direkt nach Anlage der Spinalanästhesie begonnen und ca. 5 Minuten vor Beendigung der Hautnaht gestoppt.

2.4 Datenerhebung und -auswertung

Zunächst wurden die demographischen Daten wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) sowie die für die Anästhesie relevanten Vorerkrankungen (speziell: Herzerkrankungen und Diabetes mellitus) bzw.

Voroperationen, Allergien und eine eventuell bestehende Dauermedikation erfragt und im Rahmen des Aufklärungsgespräches mindestens 24 Stunden vor der geplanten Operation im Patientenbogen vermerkt.

2.5 Ablauf der Untersuchung

Nach Ankunft im Anästhesieeinleitungsraum und Feststellen der Patientenidentität sowie Sichtung der anästhesierelevanten Unterlagen (Sign-In), erhielten alle Patienten einen intravenösen Zugang und das anästhesiologische Standardmonitoring bestehend aus Elektrokardiogramm (EKG), Pulsoxymetrie zur Überwachung der Sauerstoffsättigung (SpO₂) und des Pulses sowie die nicht-invasive Blutdruckmessung (NIBD) (alle Geräte: S/5 Anästhesie-Monitor, Fa. GE-Healthcare, Helsinki, Finnland).

Zusätzlich zum oben genannten Standardmonitoring, wurden bei allen Patienten zwei weitere Monitore zur intraoperativen Beurteilung der Analgesie angeschlossen. Der ANI-Monitor wurde zur EKG-basierten Berechnung des ANI mit dem S/5-Monitor konnektiert.

Der zweite Monitor berechnet anhand der Photoplethysmographie, über einen Fingerclip, den SPI.

Vor der Narkoseeinleitung wurde anhand dieser Parameter ein neutraler Ausgangswert (Baseline, BL) ermittelt, welcher als Referenz für intraoperativ erhobene Indizes diene. Hierzu wurde der ANI für ca. fünf Minuten minütlich notiert und daraus ein Mittelwert berechnet. Danach erfolgte die Narkoseeinleitung.

Eine weitere Dokumentation der Messwerte fand zum Zeitpunkt der Intubation oder nach Einbringen der Larynxmaske (bei Allgemeinanästhesie) bzw. der Punktion des Subarachnoidalraumes (bei Spinalanästhesie) jeweils für eine Dauer von 3 Minuten alle zehn Sekunden statt.

Vor Operationsbeginn (chirurgischer Hautschnitt) wurden für ca. zehn Minuten Werte minütlich abgelesen und notiert (Einleitung). Des Weiteren wurden ab dem

chirurgischen Hautschnitt für die Dauer von 3 Minuten im Abstand von je 10 Sekunden Messwerte dokumentiert. Dasselbe Vorgehen erfolgte noch einmal direkt nach Beenden der Operation (Naht). Während der Operation wurden die Vitalparameter sowie ANI und SPI kontinuierlich überwacht und alle 3 Minuten dokumentiert.

Nach dem der Patient aus der Narkose erwacht war, wurden die postoperativen Ruhewerte im Aufwachraum für eine Dauer von 10 Minuten minütlich erhoben und dokumentiert.

Bei den Studiengruppen mit Spinalanästhesie (mit und ohne Sedierung) erfolgte diese postoperative Messung direkt nach Beendigung der Hautnaht. Die erhobenen Messwerte wurden zunächst auf einem Datenerfassungsbogen festgehalten und später in eine Excel-Tabelle übertragen und ausgewertet.

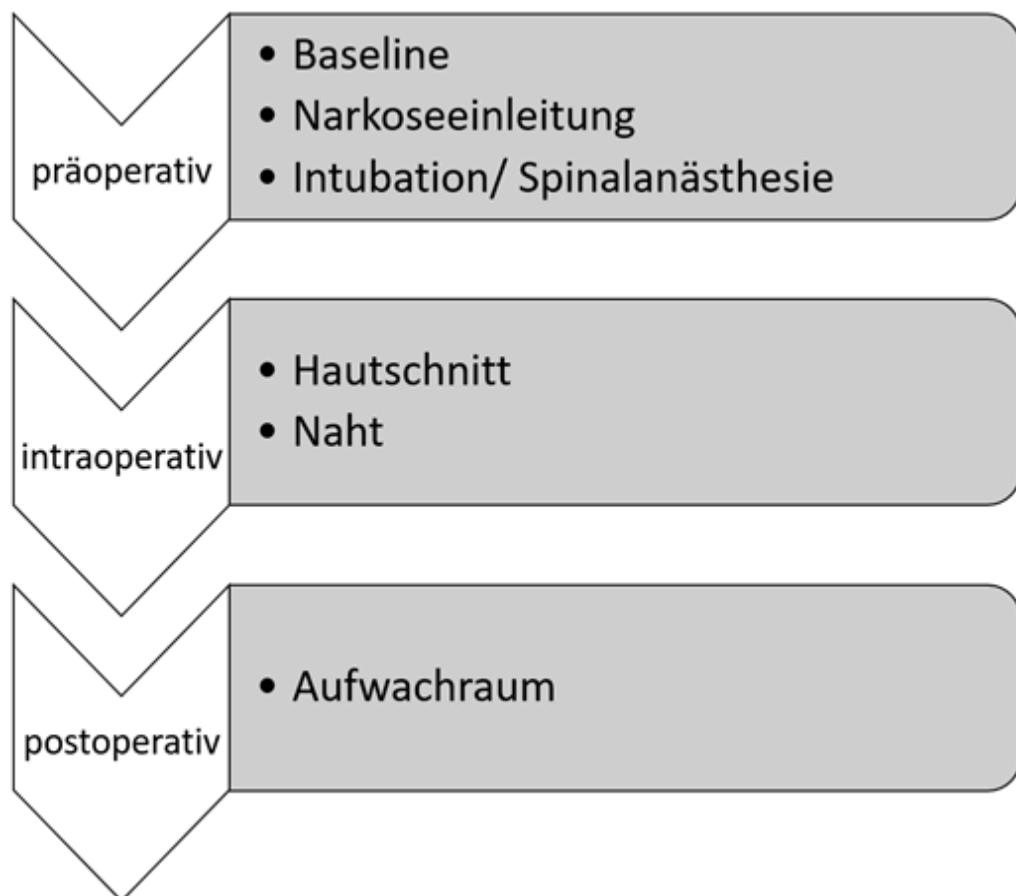


Abbildung 3: Einzelne Messpunkte der Patientengruppen.

Baseline (Mittelwert aus einer fünfminütigen Messung direkt nach Anschluss des Monitorings), Einleitung (präoperative Messung, vor dem Hautschnitt), Schnitt (Beginn der OP), Naht (Ende der OP) und Aufwachraum (zehnminütige Messung postoperativ).

2.6 Datenauswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software GraphPad Prism® (Version 5.0, GraphPad Software Inc., San Diego, Kalifornien, USA). Die Normalverteilung der Variablen wurde mit dem „D'Agostino & Pearson Test“ für alle Daten ermittelt.

Für den deskriptiven Anteil der Statistik wurden Mittelwerte und die Standardabweichungen (SD) der Messwerte benutzt. Das Konfidenzintervall betrug für alle Tests 95%. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Die Unterschiede der drei verschiedenen Gruppen (Allgemeinanästhesie, Spinalanästhesie mit und ohne Sedierung) wurden durch multivariate Varianzanalyse (ANOVA) mit Tukey's Test bei normalverteilten, unabhängigen Daten ermittelt.

Die Analyse der normalverteilten, abhängigen Daten erfolgte mit der einfaktoriellen Varianzanalyse mit Greenhouse-Geisser-Korrektur, die Gruppen untereinander wurden mit der Tukey's Testung verglichen.

Die nicht-normalverteilten Variablen wurden mit dem Kruskal-Wallis Test und Dunn's multiplem Gruppenvergleich analysiert.

Die Korrelationen zwischen ANI 1 bzw. 2 und SPI, HR und SAP wurde mittels Pearson's Korrelation durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenklientel

Insgesamt wurden 45 Patienten in die Studie eingeschlossen. In Tabelle 1 sind die Charakteristika sowie die Verteilung auf urologische, gynäkologische und proktologische Eingriffe der verbliebenen 45 Patienten im Überblick dargestellt.

| Gruppe | GA | SpA | SpA-S |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Patientenanzahl | 15 | 15 | 15 |
| Alter in Jahren \pm SD | 67,7 \pm 14,0 | 68,6 \pm 12,1 | 73,8 \pm 4,3 |
| Geschlecht (männlich – weiblich) | 13 - 2 | 12 - 3 | 15 - 0 |
| BMI in kg/m ² \pm SD | 25,8 \pm 5,2 | 25,7 \pm 3,2 | 27,4 \pm 4,4 |
| ASA (I / II / III) | 1/10/4 | 1/13/1 | 2/9/4 |
| OP-Dauer in Minuten | 74 \pm 27 | 72 \pm 27 | 87 \pm 24 |
| Indikation (urol./ gyn./ prokt.) | 12/1/2 | 12/3/0 | 14/0/1 |

Tabelle 1: Patientenzahl, Patientenalter, Geschlechterverteilung, BMI, ASA, Operationsindikation: urologisch/ gynäkologisch/ proktologisch.

3.2 Verlaufsbeobachtungen von ANI, SPI, HF und SBP

3.2.1 Analgesia-Nociception-Index 1

Abbildung 4 zeigt die Veränderung des ANI-Wertes nach Mittelung über 1 Minute in allen drei Gruppen (GA, SpA und SpA-S), in Abhängigkeit des Operationsverlaufes.

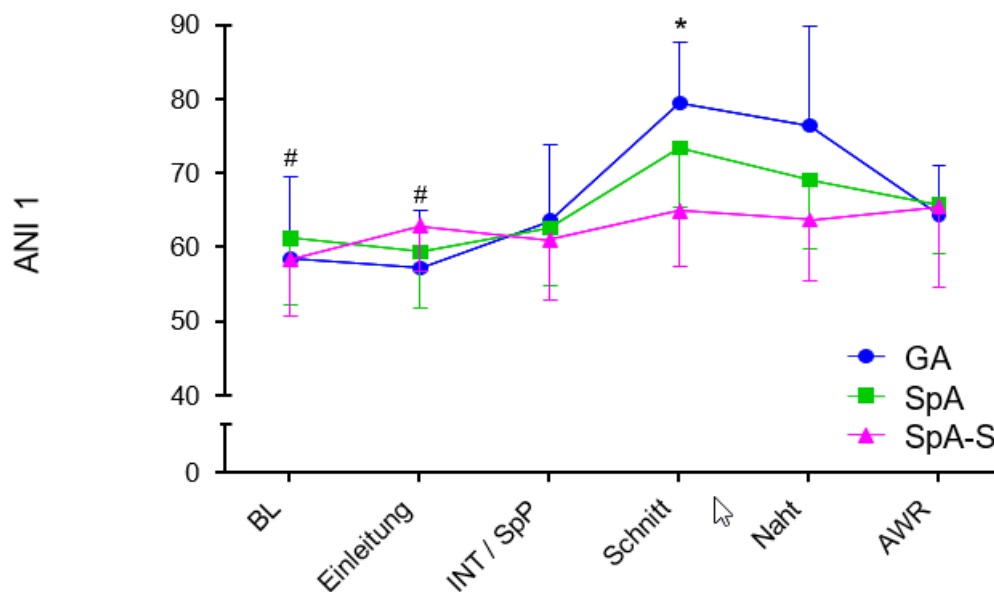


Abbildung 4: Verlauf des Analgesia-Nociception-Index gemessen nach einer Minute in den Gruppen GA, SpA und SpA-S gemessen bei Baseline (BL), Einleitung, Intubation (INT) bzw. Anlage der Spinalanästhesie (SpP), Schnitt, Naht und im Aufwachraum (AWR).

*: $p < 0,05$ GA vs. SpA-S,

#: $p < 0,05$ x vs. Schnitt (GA).

Die Werte bei Baseline-Messung zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Der Analgesia-Nociception-Index (ANI) lag im Mittel \pm SD in der Gruppe der GA bei $58,5 \pm 22$, in der Gruppe der SpA bei $61,0 \pm 18$ und in der Gruppe der SpA-S bei $58,4 \pm 15,4$. Während der Einleitung sowie bei Intubation (GA-Gruppe) bzw. Anlage der Spinalanästhesie (SpA- und SpA-S-Gruppe) unterschied sich der ANI in den jeweiligen Gruppen nicht signifikant vom

zugehörigen Baselinewert. Beim Hautschnitt zeigte sich im Vergleich der Gruppen GA und SpA-S ein signifikanter Unterschied im ANI-Level ($p < 0,05$), er war in der Gruppe der SpA-S niedriger $65,0 \pm 15,0$ als in der GA-Gruppe $79,5 \pm 16,4$. Es fiel ebenfalls ein Anstieg des ANI in der Gruppe der SpA auf, dieser war jedoch nicht signifikant (SpA $73,5 \pm 14,6$ gegenüber der Gruppe SpA-S).

Für den Zeitpunkt der Naht, also das Ende der Operation, waren die ANI-Werte nicht signifikant unterschiedlich: GA $76,5 \pm 24,4$ vs. SpA $69,2 \pm 16,8$ vs. SpA-S $63,8 \pm 14,6$.

Im Aufwachraum lagen alle ANI-Werte wieder im Baseline-Niveau: $64,5 \pm 12,0$ für die Gruppe der GA, $65,8 \pm 11,7$ für SpA und $65,6 \pm 19,6$ für SpA-S, diese waren nicht signifikant unterschiedlich.

3.2.2 Analgesia-Nociception-Index 2

Abbildung 5 stellt den Verlauf des ANI nach Mittelung über 2 Minuten dar. Es wurde in allen drei Gruppen (GA, SpA und SpA-S) bei Baseline, Einleitung, Intubation, Schnitt bzw. Anlage der Spinalanästhesie, Naht und Aufwachraum gemessen.

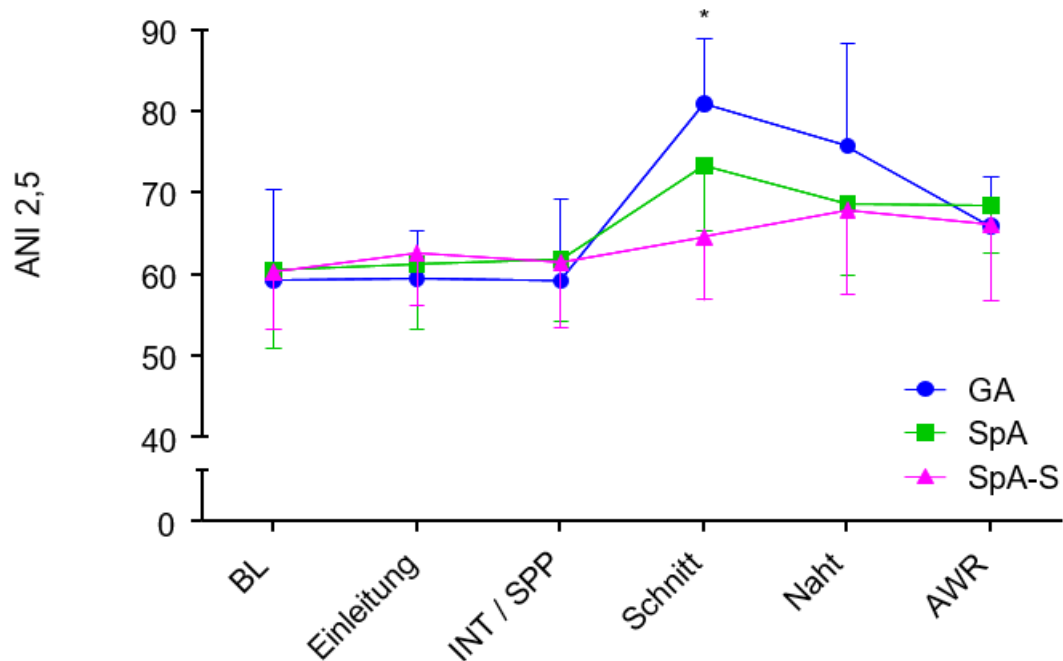


Abbildung 5: Verlauf des Analgesia-Nociception-Index, Mittelung nach 2 Minuten in den Gruppen GA, SpA und SpA-S gemessen bei Baseline (BL) Einleitung, Intubation (INT) bzw. Anlage der Spinalanästhesie (SpP), Schnitt, Naht und im Aufwachraum (AWR).

*: $p < 0,05$ GA vs. SpA-S

Bei der Baseline-Messung des ANI mit Mittelung über 2 Minuten zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Der ANI lag für GA, SpA und SpA-S entsprechend bei $59,3 \pm 22,3$, $60,6 \pm 17$ und $60,4 \pm 12,7$. Der ANI änderte sich in allen drei Gruppen während der Einleitung, als auch bei der Intubation bzw. Anlage der Spinalanästhesie nicht signifikant.

Im Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander konnten bis zum Zeitpunkt der Intubation/Spinalanästhesie keine signifikanten Unterschiede der Messwerte festgestellt werden. Beim Schnitt zeigte sich wiederum im Vergleich der

einzelnen Gruppen ein signifikant höherer ANI in der Gruppe der Allgemeinanästhesie mit $80,9 \pm 14,3$ im Vergleich zur Gruppe der Spinalanästhesie mit Sedierung $61,5 \pm 15,9$ ($p = 0,009$). Im Aufwachraum befanden sich die Werte aller Gruppen wieder im Bereich des Baseline-Niveaus.

3.2.3 Surgical-Pleth-Index

In Abbildung 6 stellt sich der SPI-Verlauf in den Gruppen GA, SpA und SpA-S dar.

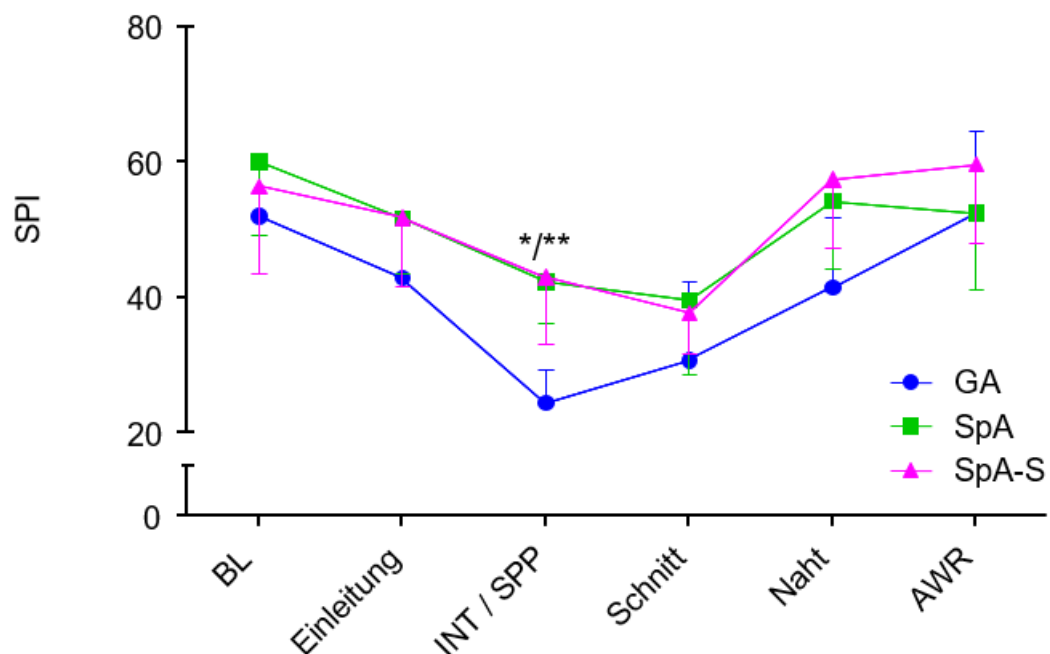


Abbildung 6: SPI-Verlauf in den Gruppen GA, SpA und SpA-S gemessen bei Baseline (BL), Einleitung, Intubation (INT) bzw. Anlage der Spinalanästhesie (SpP), Schnitt, Naht und im Aufwachraum (AWR).

*: $p < 0,005$ GA vs. SpA,

** : $p < 0,005$ GA vs. SpA-S.

Bei der Messung des SPI, zeigten sich in der Baseline-Messung keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Gruppen. Der SPI lag für die Patienten der GA-Gruppe bei $52,0 \pm 14,0$, bei $60,0 \pm 19,5$ in der SpA- Gruppe und bei $56,4 \pm 19,3$ in der SpA-S-Gruppe. Zum Zeitpunkt der Einleitung zeichnete sich

bereits ein leichter Abfall des SPI in der GA-Gruppe ab, während die Gruppen SpA und SpA-S weiterhin im Bereich der Baseline lagen. In der GA-Gruppe zeigte sich ein signifikantes Absinken des SPI bei Intubation $24,4 \pm 10,0$ im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen: SpA $42,3 \pm 12,1$ ($p = 0,002$) und SpA-S $36,2 \pm 10,0$ ($p = 0,011$). Im weiteren OP-Verlauf (Schnitt und Naht) war der SPI in der GA-Gruppe weiterhin niedriger als in den beiden anderen Gruppen, jedoch ohne Signifikanz. Im Aufwachraum erreichten alle Gruppen wieder das Baseline-Level.

Untersucht man die Korrelation des SPI und des ANI zu den verschiedenen Zeitpunkten für die Gruppe GA, so findet sich eine signifikante Korrelation der beiden Indizes SPI und ANI 1 ($r = -0,550$, $p = 0,034$) sowie SPI und ANI 2 ($r = -0,593$, $p = 0,012$) zum Zeitpunkt der Naht. Zu den anderen Zeitpunkten kann keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

In der Gruppe SPA korrelieren die Indizes zu keinem Zeitpunkt.

Zu den Zeitpunkt der Anlage der Spinalanästhesie, sowie des Schnittes korreliert der SPI, in der SPA-S – Gruppe, sowohl mit dem ANI 1 (SpP: $r = -0,618$, $p = 0,043$; Schnitt: $r = -0,706$, $p = 0,003$) als auch mit dem ANI 2 (SpP: $r = -0,659$, $p = 0,027$; Schnitt: $r = -0,655$, $p = 0,008$) signifikant. Die weiteren Zeitpunkte zeigen keine signifikante Korrelation des ANI 1 oder ANI 2 mit dem SPI.

3.2.4 Variablen des Standardmonitorings

3.2.4.1 Herzfrequenz

Abbildung 7 zeigt die Veränderung der Herzfrequenz in den Gruppen GA, SpA und SpA-S.

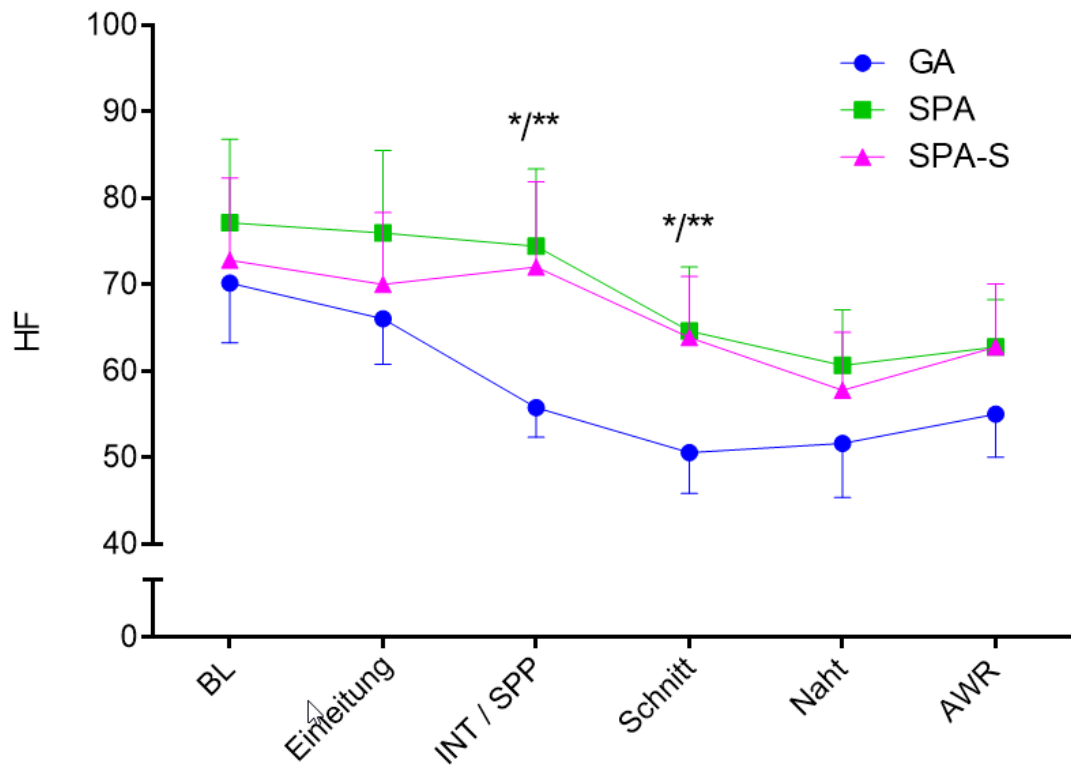


Abbildung 7: Verlauf der Herzfrequenz in den Gruppen GA, SpA und SpA-S gemessen bei Baseline (BL), Einleitung, Intubation (INT) bzw. Anlage der Spinalanästhesie (SpP), Naht und im Aufwachraum (AWR).

*: $p < 0,005$ GA vs. SpA,

** : $p < 0,05$ GA vs. SpA-S.

Bei der Messung der Herzfrequenz zeigte sich in allen Gruppen zu den Zeitpunkten Schnitt und Naht (Operationszeit), eine abnehmende Tendenz. Die Werte der Patienten mit GA lagen durchgängig niedriger als die der Patienten mit SpA und SpA-S. Signifikante Unterschiede zur Baseline mit $70,2 \pm 13,8$ /min, zeigten sich in der Gruppe GA beim Schnitt $50,6 \pm 9,4$ /min, der Naht $51,7 \pm 12,5$ /min, sowie im Aufwachraum $55,0 \pm 10,0$ /min.

Im Vergleich der Gruppen untereinander unterschieden sich die Baseline-Werte in den einzelnen Gruppen nicht signifikant. Jedoch zeigten sich in der Gruppe der GA sowohl bei der Intubation mit $55,8 \pm 6,9$ /min, als auch beim Schnitt $50,6 \pm 9,4$ /min im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen signifikant niedrigere Herzfrequenzen.

SpA: Intubation $74,5 \pm 17,9$ /min ($p = 0,002$), Schnitt $64,7 \pm 14,8$ /min ($p = 0,003$),
SpA-S: Intubation $72,1 \pm 19,7$ /min ($p = 0,012$), Schnitt $63,9 \pm 14,1$ /min ($p = 0,013$).

Untersucht man, in der Gruppe GA, die Korrelation der Herzfrequenz und des ANI 1 stellt man zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation fest. Mit dem ANI 2,5 zeigt sich für die Zeitpunkte Intubation und Aufwachraum eine signifikante negative Korrelation (Int.: $r = -0,523$, $p = 0,046$; AWR: $r = -0,517$, $p = 0,048$), die weiteren Zeitpunkte korrelieren nicht signifikant.

Eine signifikante Korrelation des ANI 2 und der Herzfrequenz für die Gruppe SPA findet sich nur für den Zeitpunkt Aufwachraum (AWR: $r = 0,571$, $p = 0,026$). Der ANI 1 korreliert in dieser Gruppe nicht signifikant mit der Herzfrequenz.

Für die Gruppe SPA-S liegt zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation der ANI 1 und ANI 2 mit der Herzfrequenz vor.

3.2.4.2 Systolischer Blutdruck

Abbildung 8 beschreibt die Änderung des systolischen Blutdrucks während der Untersuchung.

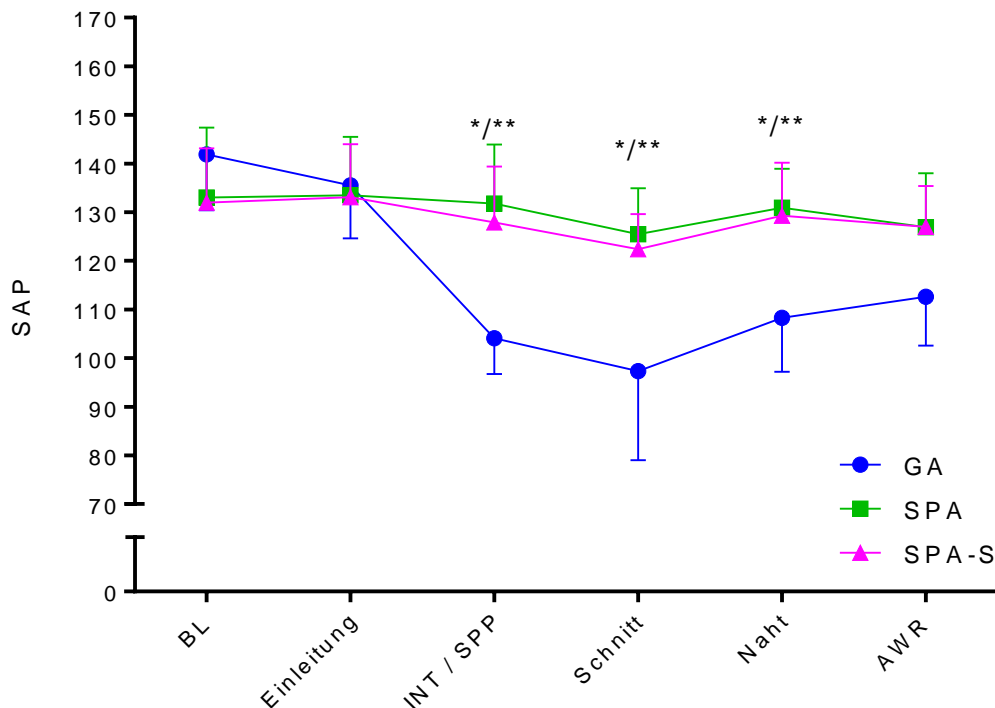


Abbildung 8: Verlauf des systolischen Blutdrucks in den Gruppen GA, SpA und SpA-S gemessen bei Baseline (BL), Einleitung, Intubation (INT) bzw. Anlage der Spinalanästhesie (SpP), Naht und im Aufwachraum (AWR).

*: $p < 0,005$ GA vs. SpA,

** : $p < 0,005$ GA vs. SpA-S.

In der GA-Gruppe fiel der systolische Blutdruck nach der Einleitung der Narkose bei Intubation $104,1 \pm 13,4$ mmHg, Schnitt $97,3 \pm 33,0$ mmHg und Naht $108,3 \pm 19,9$ mmHg signifikant zum Baseline-Wert $141,9 \pm 23,1$ mmHg ab.

In den beiden Gruppen mit Spinalanästhesie verhielt sich der Verlauf des systolischen Blutdrucks vergleichbar zueinander, lag jedoch nach der Einleitungsphase über dem der GA-Gruppe. In beiden Gruppen zeigten sich im Verlauf der Operation Blutdruckwerte im Bereich des Baseline-Niveaus. Lediglich beim Setzen der Spinalanästhesie und beim Hautschnitt konnte ein leichter Abfall

des systolischen Blutdruckes im Vergleich zur Baseline verzeichnet werden, diese zeigten jedoch keine Signifikanz.

Der Vergleich der Gruppen untereinander ergab einen signifikant niedrigeren systolischen Blutdruck in der GA Gruppe zu den Zeitpunkten Intubation bzw. Anlage der Spinalanästhesie, Schnitt und Naht.

Die Werte betrugen $104,1 \pm 13,4$ mmHg in der Gruppe GA vs. $131,8 \pm 21,8$ mmHg in SpA ($p = 0,002$) bzw. vs. $127,9 \pm 20,7$ mmHg in SpA-S ($p = 0,009$) bei Intubation bzw. Anlage der Spinalanästhesie.

Bei Hautschnitt $97,3 \pm 33,0$ mmHg in GA vs. $125,5 \pm 16,9$ mmHg in SPA ($p = 0,001$), bzw. vs. $122,4 \pm 13,0$ mmHg bei SpA-S ($p = 0,002$).

Zum Zeitpunkt der Naht lagen die Werte bei $108,3 \pm 19,9$ mmHg in GA vs. $130,9 \pm 14,5$ mmHg in SpA ($p = 0,004$), bzw. vs. $129,3 \pm 19,6$ mmHg in SpA-S ($p = 0,007$).

Für die Korrelation der ANI 1 – und ANI 2 – Werte liegt zu keinem Zeitpunkt und für keine Gruppe eine signifikante Korrelation vor.

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie ergaben sich folgende Ergebnisse:

- 1) Die Narkoseformen GA, SpA und SpA-S haben bis auf den Zeitpunkt „Schnitt“ keinen signifikanten Einfluss auf den ANI.
- 2) Der Schmerzreiz „Schnitt“ führt nicht zu einem Abfall des ANI, sondern zu einem Anstieg.

Über den ANI als Indikator zur Schmerzerkennung während einer Narkose gibt es mittlerweile einige publizierte Studien mit kontroversen Ergebnissen.

Dem ANI wird in vielen dieser Studien eine konsequente, schnelle und einfache Indikation von Schmerzstimuli zugeschrieben. Auffällig ist jedoch, dass in den Studien, in welchen der ANI Nozizeption detektiert, vorwiegend Allgemeinanästhesie verwendet wurde.^{24,26–29} In der Studie von Jeanne et al. von 2012²⁸ wird bereits beschrieben, dass äußere Einflüsse und Reize mögliche Fehlerquellen bei der Messung des ANI sein könnten.

Weiterhin wurde bereits diskutiert, dass der ANI möglicherweise durch die Art und Dosis des Narkosemittels beeinflusst wird.^{26,47–49} Es wurde beschrieben, dass eine stabile Anästhesie und ein stabiler Baselinewert nötig sind, um korrekte Ergebnisse des ANI zu erzielen.²⁸

In dieser Studie soll nun einerseits anhand des Vergleiches Allgemeinanästhesie und Spinalanästhesie dieser mögliche Störfaktor der äußeren Reize untersucht werden. Andererseits wird wie oben bereits erwähnt die Analgesie bei Allgemeinanästhesie und Spinalanästhesie auf unterschiedliche Weise erreicht. Bei der Allgemeinanästhesie wird die Schmerzleitung moduliert und durch zusätzliche Hypnotika das Schmerzempfinden verändert. Bei der Spinalanästhesie hingegen wird die Schmerzleitung komplett gehemmt. Von der vorliegenden Arbeit, erhofft man sich nun eine bessere Differenzierung zwischen den möglichen hypnotischen und analgetischen Einflüssen, bzw. Störvariablen.

Die zentralen Fragen, welche sich aus den o.g. Ergebnissen stellen sind:

1. Warum erfolgt keine adäquate Detektion der Nozizeption durch den ANI?

und

2. Warum kommt es sogar zu einem Anstieg des ANI zum Zeitpunkt des Schnittes?

4.1 Die Narkoseformen GA, SpA und SpA-S haben bis auf den Zeitpunkt „Schnitt“ keinen signifikanten Einfluss auf den ANI

In dieser Untersuchung über die perioperative Evaluation des ANI zur Erfassung des Schmerzniveaus während Allgemeinanästhesie und Spinalanästhesie, zeigte sich, wie in Abbildung 1 und 2 zu sehen, dass bei adäquater Anästhesie (Verlust der Muskeleigen- und Schutzreflexe) der ANI 1 und 2 zu Beginn der Operation (Schnitt), bei Patienten mit Allgemeinanästhesie höher lag, als bei Patienten mit Spinalanästhesie mit Sedierung. Auch in der Gruppe mit Spinalanästhesie ohne Sedierung lagen die Werte unterhalb des Niveaus der Patienten mit Allgemeinanästhesie, hier konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden.

Unsere Hypothese besagt, dass der ANI sich nicht zwischen Patienten mit Allgemeinanästhesie und Spinalanästhesie unterscheidet. Dies kann bis auf den Zeitpunkt des Schnittes in dieser Untersuchung widerspiegelt werden.

Bereits in vorherigen Studien^{44,45,48,50} zeigte sich eine mögliche Beeinflussung des ANI durch Propofol welches bei der Allgemeinanästhesie verwendet wurde. Bereits Kanaya et al 2003 und Deutschmann et al 1994 fanden in ihren Studien heraus, dass Propofol durch seine negativ chronotrope Wirkung die HRV verändert. Luginbühl et al bestätigte dies 2007. In Bezug auf den ANI wurde gezeigt, dass nach Gabe von Propofol ein signifikanter Abfall des ANI beobachtet werden kann.²⁷ In der neueren Studie von Gruenewald et al 2013 wird außer der Veränderung der HRV, ein weiterer Aspekt zur Beeinflussung des ANI

hinzugezogen: Propofol verursacht eine Venenreizung, was wiederum nozizeptive Aktivierungen auslöst und somit eine Aktivierung des Sympathikus verursacht. Der ANI fällt ab.

Luginbühl 2007⁴⁸ zeigte jedoch auch, dass bei einer kleinen Menge an Propofol die lf power (low frequency power) der HRV sinkt und somit der Parasympathikus in den Vordergrund rückt und der ANI ansteigt. Somit muss in der vorliegenden Untersuchung, aufgrund der o.g. Beeinflussung des Propofols auf den ANI die Aussagekraft des ANI unter Narkosen mit Propofol in Frage gestellt werden.

Weiterhin muss über die bei der Allgemeinanästhesie verwendeten Opioidanalgetika diskutiert werden. Diese verhindern durch die Bindung an Opioid-Rezeptoren (v.a. im Gehirn und Rückenmark) die Weiterleitung der Erregung in den Thalamus und dämpfen somit die Schmerzwahrnehmung.^{21,27,51} Im Gegensatz zur Spinalanästhesie, bei welcher eine Blockierung der nozizeptiven Afferenzen der Spinalnerven erfolgt,²¹ kann bei der Allgemeinanästhesie eine Schmerzwahrnehmung nicht ausgeschlossen werden. Dies würde jedoch bedeuten, dass der ANI in der Gruppe der Allgemeinanästhesie im Vergleich zur Spinalanästhesie auf niedrigerem Niveau liegen müsste.

In der Gruppe der Spinalanästhesie mit Sedierung (SpA-S), erhielten alle eingeschlossenen Patienten eine medikamentöse Sedierung zur Abschirmung der äußeren Einflüsse.

In dieser Gruppe zeigte sich wie in Abbildung 1 und 2 zu erkennen, während der gesamten Operationszeit ein unveränderter ANI im Bereich des Baseline-Niveaus und dies sowohl bei ANI 1, als auch ANI 2. Die Sedierung bewirkt eine Dämpfung des zentralen Nervensystems und somit eine Reduktion möglicher äußerer Einflussfaktoren auf die Messgenauigkeit des ANI. Jedoch fiel in der vorliegenden Studie auf, dass zum Zeitpunkt des Schnittes die ANI-Werte in der Gruppe der Spinalanästhesie mit Sedierung niedriger waren als in den beiden anderen Gruppen und somit das Schmerzniveau bei Interpretation der Werte höher lag als bei Allgemeinanästhesie bzw. Spinalanästhesie ohne Sedierung.

Wie bereits erwähnt kommt es bei der Allgemeinanästhesie zu einer Unterdrückung der Schmerzweiterleitung, jedoch nicht zu einer vollständigen Ausschaltung der Nozizeption. Bei der Spinalanästhesie hingegen wird eine Blockade der nozizeptiven Afferenzen und somit der Schmerzweiterleitung erzielt.

Nun liegt die Schlussfolgerung nahe, dass bei einer kompletten Blockade der nozizeptiven Afferenzen und zusätzlicher Ausschaltung der externen Einflüsse auf die Schmerzwahrnehmung, sowie es bei der Spinalanästhesie mit Sedierung der Fall ist, zu einer Elimination der meisten Störkomponenten kommt. Es lässt sich also der Sympathikotonus durch die Blockade der Schmerzweiterleitung und die gleichzeitige Ausschaltung externer Stressfaktoren konstant niedrig halten. Dies wiederum würde bedeuten, dass der Parasympathikus in den Vordergrund rückt und der ANI ansteigen müsste.

Da in der vorliegenden Untersuchung jedoch keine signifikanten Veränderungen des ANI in der Gruppe der SpA-S beobachtet werden können, würde dies bedeuten, dass der ANI die nozizeptive Balance nicht adäquat misst und somit zur Steuerung der Analgesie ungeeignet ist.

4.2 Der Schmerzreiz „Schnitt“ führt nicht zu einem Abfall des ANI, sondern zu einem Anstieg.

In mehreren vorausgegangenen Studien wurde gezeigt, dass eine Schmerzstimulation vom ANI zuverlässig erkannt wird.^{26,33,44} Dies würde bedeuten, dass zum Zeitpunkt des Hautschnittes, welcher eine Schmerzstimulation ist, der ANI absinken müsste. In dieser Studie über die perioperative Evaluation des ANI zur Erfassung des Schmerzniveaus während Allgemeinanästhesie und Spinalanästhesie, zeigte sich, wie in Abbildung 1 und 2 zu sehen, dass bei adäquater Anästhesie (Verlust der Muskeleigen- und Schutzreflexe) der ANI 1 und 2 zu Beginn der Operation (Schnitt), bei Patienten mit Allgemeinanästhesie signifikant höher lag, als bei Patienten mit Spinalanästhesie mit Sedierung. Auch in der Gruppe mit Spinalanästhesie ohne Sedierung lagen die Werte über dem Baseline-Niveau und auch über den Werten der Gruppe mit Sedierung, hier konnte jedoch keine Signifikanz nachgewiesen werden. Zum Ende der Operation (Naht) liegt der ANI in der GA-Gruppe und der SpA-Gruppe weiterhin höher, als in der SpA-S-Gruppe, jedoch ohne Signifikanz. Im Aufwachraum ist der ANI in allen drei Gruppen wieder auf Baseline-Niveau.

Eine mögliche Erklärung wäre, dass in der Gruppe der GA kurz vor dem Schnitt die Laufrate des Remifentanils um 0,2-0,4 µg/kgKG/min gesteigert und nach dem Schnitt wieder auf Ausgangsniveau abgesenkt wurde.

In vorausgegangenen Arbeiten zeigte der Einsatz von Remifentanil einen Anstieg des ANI.^{47,52} Dies erklärt man sich damit, dass Remifentanil eine Verminderung des Sympathikotonus bewirkt. Dies wiederum bedeutet einen Anstieg der high frequency der HRV und somit einen Anstieg des ANI.

Gruenewald et al 2013²⁷ und Sabourdin 2013⁵³ konnten zeigen, dass die Veränderung des ANI von der Menge des verabreichten Remifentanil beeinflusst wird. Es zeigten sich mit Anstieg der Remifentanilkonzentration niedrigere Differenzen der ANI-Werte prä- und posttetanisch. In der Studie von Saboudin wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Hier zeigte der ANI bei der kleinsten Remifentanildosis den größten Abfall.

Interessant ist, dass in dieser Studie die Hypothese aus der vorangegangenen Arbeit von Ilies et al 2010⁴³ über den SPI belegt werden kann: „Bei vollkommener Blockierung von nozizeptiven Einflüssen, sowie insbesondere dem Bewusstwerden von Schmerzen müsste der SPI, in unserem Falle der ANI, mit Ausnahme zum Zeitpunkt der Anlage der Spinalanästhesie auf Baselinenniveau liegen.“ Dies wird gezeigt, denn während der kompletten Operation weicht der ANI in der Gruppe SpA-S nicht signifikant vom Baselinenniveau ab. In der SpA-Gruppe zeigt sich ein leichter Anstieg des ANI zum Zeitpunkt des Schnittes, jedoch ebenfalls keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zur Baseline. Allerdings lässt sich auch keine signifikante Veränderung des ANI zum Zeitpunkt der Anlage der Spinalanästhesie beobachten.

Eine Schlussfolgerung aus der oben aufgeführten Hypothese in der Arbeit von Ilies et al 2010 war, dass das Schmerz / Stresslevel während Allgemeinanästhesie höher liegen müsste, als während Spinalanästhesie. Da bei der Spinalanästhesie eine komplette Blockierung der nozizeptiven Afferenzen erfolgt, bei der Allgemeinanästhesie hingegen „nur“ eine Modulation der nozizeptiven Afferenzen und der Schmerzwahrnehmenden Zentren des Gehirns.⁵¹ Auch diese Hypothese konnten Ilies et al. nicht belegen. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass der ANI in der Gruppe der Allgemeinanästhesie im OP-Verlauf höher liegt, als bei den beiden Gruppen der Spinalanästhesie. Dies bedeutet im Gegensatz zur Hypothese, dass das Stress- / Schmerzlevel bei Allgemeinanästhesie nicht höher, sondern sogar niedriger ist, als bei Spinalanästhesie.

4.3 Änderungen des ANI werden in Herzfrequenz und Blutdruck nicht eindeutig widerspiegelt.

Die Messung der Herzfrequenz ist neben der Blutdruckmessung schon seit Langem ein fester Bestandteil des Standardmonitorings bei operativen Eingriffen. In den bislang veröffentlichten Studien gab es Hinweise darauf, dass der ANI besser zur Erfassung von perioperativen Stimuli geeignet ist, als die Herzfrequenz, da er bereits kaum erkennbare Änderungen detektieren konnte.^{26,29}

Verglichen wurde die Korrelation von SAP, HF, ANI 1 und ANI 2 in den einzelnen Gruppen. Zu erwarten wäre, dass der SAP und die HF sich gegenläufig zum ANI verhalten. Da bei Aktivierung des Sympathikus (durch Schmerz/ Stress) sowohl die HF, als auch der SAP ansteigen müssten und im Umkehrschluss der ANI-Wert absinken müsste. Weiterhin sollte sich der SPI gegenläufig zum ANI verhalten, da beim ANI ein hoher Wert ein niedriges und beim SPI ein hohes Stresslevel anzeigt.

In der vorliegenden Arbeit konnte folgendes beobachtet werden: Der SAP zeigte in allen 3 Gruppen zu keinem Zeitpunkt eine Korrelation mit dem ANI. Bei der Herzfrequenz ergaben sich einige wenige Korrelationen: In der Gruppe SpA zeigte sich im AWR eine positive Korrelation zwischen ANI 2 und HF. Dies bedeutete, je höher der Wert des ANI, desto höher die HF. Dies widerspricht jedoch der Annahme, dass bei einem niedrigen Stresslevel (hoher ANI) aufgrund des überwiegenden Parasympathikus eine niedrige Herzfrequenz bestehen müsste. In der Gruppe GA zeigten sich zwei negative Korrelationen zwischen ANI 2 und der Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Intubation und im Aufwachraum. Diese Korrelation müsste laut unserer Hypothese zu allen Messzeitpunkten und in allen Gruppen bestehen. Eine mögliche Erklärung dafür, dass die negative Korrelation in der Gruppe der GA zum Zeitpunkt der Intubation signifikant ist, könnte sein, dass kurz vor der Intubation das Muskelrelaxans Rocuronium verabreicht wurde. Eine Nebenwirkung des Medikaments ist der dosisabhängige Abfall Herzfrequenz (Bradykardie), somit könnte die negative Korrelation erklärt werden.

In Hinsicht auf eine adäquate Schmerzdetektion müsste der ANI zum Zeitpunkt des Schnittes (Schmerzreiz) abfallen und sowohl die Herzfrequenz, als auch der systolische Blutdruck müssten bei Aktivierung des sympathischen Nervensystems ansteigen. Allerdings sollten bei einer adäquaten Narkose (nach der Einleitung) möglichst keine Schmerzen mehr für den Patienten zu spüren sein. Es muss hier auf einen Einflussfaktor, der schon in früheren Studien beschrieben wurde eingegangen werden. Die HF, der Blutdruck und der ANI hängen von der Dosis und der Art des Narkosemittels (v.a. Opioide) ab bzw. werden davon beeinflusst.^{44,48} Neben den Narkosemedikamenten haben weitere Faktoren einen Effekt u.a. Elektrolytverschiebungen, sodass eine eindeutige Aussage über den Grad der Beeinflussung durch die Narkotika alleine schwierig zu treffen ist.

Was die Korrelation mit dem SPI betrifft, konnten jeweils negative Korrelationen von ANI 1 und 2 in der Gruppe GA zum Zeitpunkt der Naht gezeigt werden. Wie bereits oben erwähnt, könnte hierbei der Einsatz des Remifentanils einen Einfluss sowohl auf den ANI, als auch auf den SPI haben. In der Gruppe der SpA-S zeigten sich die Korrelationen von ANI 1 und 2 mit SPI jeweils zum Zeitpunkt der Anlage der Spinalanästhesie und des Schnittes. Dies bedeutet, dass weder ANI, noch SPI das Stresslevel zu den oben genannten Zeitpunkten adäquat widerspiegeln und somit kein Messfehler des Gerätes vorliegt. Dies bestätigt den bereits weiter oben und in vorangegangenen Studien erwähnten Verdacht, dass der ANI durch äußere Störfaktoren (Dosis, Dauer der Verabreichung etc.) beeinflusst wird.

In der Gruppe SpA wurde keine Korrelation nachgewiesen.

4.4 Limitationen

Die vorliegende Studie weist einige wichtige Limitationen auf. Es liegt mit 45 eingeschlossenen Patienten ein relativ kleines Studienkollektiv vor, so dass eine Übertragung der Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung fehlerbehaftet sein kann.

Von den 45 eingeschlossenen Probanden, sind 40 (ca. 89%) Männer. Auch in den einzelnen Gruppen stellt sich daher ein Übergewicht zu Gunsten der männlichen Probanden dar, in der Gruppe der Spinalanästhesie mit Sedierung liegt der Anteil gar bei 100%. In Studien über die unterschiedliche Schmerzwahrnehmung der Geschlechter ließ sich bisher jedoch kein deutlicher Unterschied nachweisen.⁵⁴

Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten betrug 70 Jahre und liegt damit überdurchschnittlich hoch. Vor allem ist zu bedenken, dass mit steigendem Alter eine zunehmende Vorherrschaft des Sympathikus im autonomen Nervensystem vorliegt⁵⁵, könnte das Alter durchaus einen Einfluss auf die Messwerte des ANI haben.

38 der 45 Operationen erfolgten aus urologischer Indikation. Die weiteren Operationsindikationen waren entweder gynäkologisch (4) oder proktologisch (3). Somit könnte man argumentieren, dass die Breite der medizinischen Fachbereiche mit diesen drei (relativ kleinen) Fachgebieten nicht repräsentativ vertreten ist. In vorangegangenen Studien wurden auch Operationen aus anderen Fachgebieten eingeschlossen²⁷, so dass dem eine nicht allzu große Bedeutung beigemessen werden darf. Des Weiteren zeigt sich unter den Gruppen des Studienkollektivs eine gleichmäßige Verteilung, so dass in dieser Studie kein eindeutiger Effekt zu erwarten ist.

Patienten mit bekannten Herzrhythmusstörungen, Herzschrittmachern oder unter Therapie mit herzhrythmusmodulierenden Medikamenten⁵⁶, wurden aus der Studie ausgeschlossen, da hierdurch die HRV beeinflusst wird und somit verfälschte ANI-Werte entstehen würden. Patienten mit o.g. Erkrankungen werden daher nicht in der Studie widerspiegelt. Das autonome Nervensystem

beeinflusst, wenn auch indirekt den ANI, so dass der ANI durch Faktoren wie Bewusstsein, Medikamente,⁵⁷ Volumenstatus durchaus relevant moduliert wird.

Wie bereits in schon veröffentlichten Studien beschrieben, gibt es auch einen deutlichen Einfluss des ANI durch die Wirkstoffe der eingesetzten Narkotika und Analgetika, sowie deren Dosierung. Bei der Anwendung von Propofol beispielsweise wurde bereits mehrfach gezeigt, dass der ANI nach Propofolgabe sinkt. Ebenso konnte ein Absinken des ANI nach Reduktion von Remifentanyl beobachtet werden, bzw. ein Anstieg bei Steigerung der Dosis. Es erfolgt die Verminderung des Sympathikotonus, was im Umkehrschluss bedeutet, dass der Parasympathikus an Einfluss gewinnt. Die hohen Frequenzen, der HRV nehmen zu. Dies spiegelt sich in der Veränderung des ANI wider.^{44,45,48}

Eine mögliche weitere Limitation ist, dass postoperativ keine direkte Befragung der Patienten bezüglich des Schmerzniveaus stattfand. So hätte man, wie bereits in anderen Studien^{24,58} gezeigt das subjektive Schmerzempfinden des Patientenkollektivs mit den gemessenen Ergebnissen vergleichen können.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Der klinische Goldstandard bei einer Anästhesie zur Messung der Bewusstseinsausschaltung und der Analgesie, ist heutzutage nach wie vor das Standardmonitoring (EKG, nichtinvasive Blutdruckmessung und Pulsoxymetrie). Des Weiteren werden sichtbare Reaktionen des Patienten wie Bewegungen, Lidschlag oder Schwitzen, sowie Messungen des EEG zur Beurteilung der Schmerzempfindung und zur Dosierung der Narkosemittel angewendet. Ein erster Ansatz zur validierten und reproduzierbaren Messung der Nozizeption während Anästhesie, stellt der SPI (Surgical-Pleth-Index) dar.

Ein weiterer Ansatz ist schließlich der ANI (Analgesia-Nociception-Index), welcher vom Standard-EKG abgeleitet wird. Er misst die Herzratenvariabilität, als Ausdruck des Zusammenspiels von Sympathikus und Parasympathikus.

In den bislang veröffentlichten Studien, zeigte der ANI einen konsequenten Nachweis von Schmerzstimulation während Allgemeinanästhesie. Die vorliegende Studie untersuchte nun Patienten mit unterschiedlichen Anästhesieverfahren.

Methoden: Nach der Zustimmung der Ethikkommission der Universität Kiel wurden 45 Patienten nach schriftlicher Einverständniserklärung in die Studie eingeschlossen. Jeweils 15 Patienten in jeder Messgruppe: Allgemeinanästhesie, Spinalanästhesie und Spinalanästhesie mit Sedierung. An den vorher festgelegten Messpunkten (Baseline, Einleitung, Schnitt, Intubation/Anlage der Spinalanästhesie, Naht, Aufwachraum) wurden der ANI, der SPI, die Herzfrequenz und der systolische Blutdruck bestimmt.

Ergebnisse: Der ANI lag in der Gruppe der Allgemeinanästhesie bis zum Zeitpunkt des Schnittes

nicht signifikant höher, als in den Gruppen der Spinalanästhesie. In der Gruppe der Spinalanästhesie mit Sedierung war der ANI während der gesamten Operation konsequent im Baseline-Niveau. Im Vergleich von ANI mit dem SPI

zeigte sich ebenfalls ein simultanes Verhältnis des Anstiegs bzw. des Absinkens des jeweiligen Indexes in die jeweils entgegengesetzte Richtung.

Schlussfolgerung: In der vorliegenden Studie konnte, wie auch in der vorangegangenen Studie mit dem SPI von Ilies et al 2010 gezeigt werden, dass das Stress-/ Schmerzlevel, laut Auswertung des ANI und auch des SPI während Allgemeinanästhesie insgesamt niedriger liegt, als bei Spinalanästhesie. Diskutiert wurde bereits, dass hierbei die Ausschaltung des Bewusstseins eine beeinflussende Rolle spielen könnte.

Weiterhin zeigte sich bei Spinalanästhesie mit Sedierung der ANI kontinuierlich auf Baseline-niveau. Dies wiederum entspricht der Hypothese, die bereits ebenfalls schon 2010 von Ilies et al aufgestellt wurde, dass bei der vollständigen Blockade der nozizeptiven Leitung und Wahrnehmung von Schmerz, wie bei der Spinalanästhesie der ANI und auch der SPI im Baseline-niveau liegen müssten.

Weitere zukünftige Studien werden für die Verwendung als Standardmonitoring im klinischen Alltag und den Nutzen zur optimalen Einstellung der Narkotika und Analgetika entscheidend sein. Im Besonderen die adäquate Anzeige am wachen Patienten (ohne Allgemeinanästhesie) muss noch weiter erforscht werden. Ob und in wie fern der ANI zur Verbesserung des postoperativen Stresses bzw. Schmerzes beitragen kann, ist auch in den bislang vorliegenden Studien umstritten.^{58,59}

6 Literaturverzeichnis

1. Gute Nachricht - Bibel. Altes und Neues Testament, mit den Spätschriften des Alten Testaments, eds. 1. Mose 2,21: Deutsche Bibelgesellschaft, Stuttgart, 2007
2. Brandt L, Krauskopf K. 150 Jahre Anästhesie: „Eine Entdeckung in der Chirurgie“. Deutsches Ärzteblatt 1996; 93: A-2957-A-2958
3. Schott H. Die Chronik der Medizin. Augsburg: Bechtermünz, 1997
4. Karger-Decker B, ed. Besiegter Schmerz- Geschichte der Narkose und Lokalanästhesie, 1st edn. Leipzig: Koehler&Amelanh, 1984
5. Dieffenbach JF. Der Äther gegen den Schmerz, 1st edn. Saarbrücken: Vdm Verlag Dr. Müller, 2007
6. Bruhn J, Myles PS, Sneyd R, Struys, M M R F. Depth of anaesthesia monitoring: what's available, what's validated and what's next? British Journal of Anaesthesia 2006; 97: 85–94
7. Myles PS. Prevention of awareness during anaesthesia. Best practice & research. Clinical Anaesthesiology 2007; 21: 345–55
8. Rantanen M, Yli-Hankala A, van Gils M, *et al.* Novel multiparameter approach for measurement of nociception at skin incision during general anaesthesia. British Journal of Anaesthesia 2006; 96: 367–76
9. Dincklage F von, Correll C, Schneider, M H N, Rehberg B, Baars JH. Utility of Nociceptive Flexion Reflex Threshold, Bispectral Index, Composite Variability Index and Noxious Stimulation Response Index as measures for nociception during general anaesthesia. Anaesthesia 2012; 67: 899–905
10. Rehberg B, Grünewald M, Baars J, Fuegener K, Urban BW, Kox WJ. Monitoring of immobility to noxious stimulation during sevoflurane anesthesia using the spinal H-reflex. Anesthesiology 2004; 100: 44–50
11. Larson MD, Kurz A, Sessler DI, Dechert M, Bjorksten AR, Tayefeh F. Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex. Anesthesiology 1997; 87: 849–55

12. Laubenthal H. Pain and consciousness. Articles from the summer workshop held by the German Interdisciplinary Collaboration for Pain Therapy (DIV) in 2005. *Schmerz* 2007; 238-244, 46-62
13. Duden. <http://www.duden.de/rechtschreibung/Narkose>
14. Woodbridge PD. Changing concepts concerning depth of anesthesia. *Anesthesiology* 1957; 18: 536–50
15. Høymork SC. Antinociceptive monitors: tools or fools? *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2008; 52: 1035–7
16. Tempe DK. In search of a reliable awareness monitor. *Anesthesia and Analgesia* 2001; 92: 801–4
17. Pain terms. a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979: 249
18. Loeser JD, Treede R. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008; 137: 473–7
19. Silbernagel S, ed. *Taschenatlas der Physiologie*, 7th edn. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2007
20. Heinke W, Schwarzbauer C. In vivo imaging of anaesthetic action in humans: approaches with positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI). *British Journal of Anaesthesia* 2002; 89: 112–22
21. Striebel HW. *Die Anästhesie: Band I*, 3rd edn. Stuttgart: Schattauer, 2014
22. Jeanne M, Logier R, Jonckheere J de, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Autonomic Neuroscience: basic & clinical* 2009; 147: 91–6
23. Le Guen M, Jeanne M, Sievert K, *et al.* The Analgesia Nociception Index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter during labor. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2012; 21: 146–51
24. Boselli E, Daniela-Ionescu M, Bégou G, *et al.* Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *British Journal of Anaesthesia* 2013; 111: 453–9

25. Boselli E, Logier R, Bouvet L, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index (Δ ANI). *Journal of clinical Monitoring and Computing* 2016; 30: 977–84

26. Gruenewald M, Herz J, Schoenherr T, Thee C, Steinfath M, Bein B.
Measurement of the nociceptive balance by Analgesia Nociception Index and Surgical Pleth Index during sevoflurane-remifentanyl anesthesia.
Minerva anesthesiologica 2015; 81: 480–9
27. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, *et al.* Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanyl anaesthesia.
British Journal of Anaesthesia 2013; 110: 1024–30
28. Jeanne M, Clément C, Jonckheere J de, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2012; 26: 289–94
29. Jeanne M, Delecroix M, Jonckheere J de, Keribedj A, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during propofol anesthesia for total knee replacement. *The Clinical Journal of Pain* 2014; 30: 1084–8
30. Bollag L, Ortner CM, Jelacic S, Rivat C, Landau R, Richebé P. The effects of low-dose ketamine on the analgesia nociception index (ANI) measured with the novel PhysioDoloris™ analgesia monitor: a pilot study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2015; 29: 291–5
31. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European Heart Journal* 1996; 17: 354–81
32. Renz-Polster H, ed. *Basislehrbuch Innere Medizin: Kompakt, greifbar, verständlich ; [Online-Zugang + interaktive Extras]*, 4th edn. München, Jena: Elsevier, Urban & Fischer, 2008
33. Logier R, Jeanne M, Tavernier B, Jonckheere J de. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference 2006; 1: 4303–6
34. Katona PG, Jih F. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *Journal of applied Physiology* 1975; 39: 801–5

35. Franz J. Herzratenvariabilität als Marker kardialer vagaler Aktivität bei Patienten mit katatonen Schizophrenien im Vergleich zu Patienten mit anderen schizophrenen oder schizophreniformen Störungen. Berlin, 2014
36. Pichot V, Buffière S, Gaspoz JM, *et al.* Wavelet transform of heart rate variability to assess autonomic nervous system activity does not predict arousal from general anesthesia. Canadian Journal of Anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie 2001; 48: 859–63
37. Pichot V, Gaspoz JM, Molliex S, *et al.* Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes. Journal of applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985) 1999; 86: 1081–91
38. Khalfa N, Bertrand PR, Boudet G, Chamoux A, Billat V. Heart rate regulation processed through wavelet analysis and change detection: some case studies. Acta biotheoretica 2012; 60: 109–29
39. Belova NY, Mihaylov SV, Piryova BG. Wavelet transform: A better approach for the evaluation of instantaneous changes in heart rate variability. Autonomic Neuroscience : basic & clinical 2007; 131: 107–22
40. Logier R, Jonckheere J de, Dassonneville A. An efficient algorithm for R-R intervals series filtering. Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference 2004; 6: 3937–40
41. Logier R, Jeanne M, Jonckheere J de, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference 2010; 2010: 1194–7
42. Jonckheere J de, Rommel D, Nandrino JL, Jeanne M, Logier R. Heart rate variability analysis as an index of emotion regulation processes: interest of the Analgesia Nociception Index (ANI). Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference 2012; 2012: 3432–5

43. Ilies C, Gruenewald M, Ludwigs J, *et al.* Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2010; 105: 533–7
44. Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, *et al.* Influence of different remifentanyl concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2009; 103: 586–93
45. Huiku M, Uutela K, van Gils M, *et al.* Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 98: 447–55
46. Hocker, J. *et al.* Surgical stress index in response to pacemaker stimulation or atropine. *British Journal of Anaesthesia* 2010: 150–4
47. Ledowski T, Averhoff L, Tiong WS, Lee C. Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2014; 58: 74–9
48. Luginbuhl, M., Ypparila-Wolters, H., Rufenacht, M., Petersen-Felix, S. & Korhonen, I. Heart rate variability does not discriminate between different levels of haemodynamic responsiveness during surgical anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2007: 728–36
49. Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Torkmani S, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study. *Minerva anesthesiologica* 2015; 81: 288–97
50. Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, Nakayama M, Namiki A. Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. *Anesthesiology* 2003; 98: 34–40
51. Wagner KJ, Sprenger T, Kochs EF, Tölle TR, Valet M, Willoch F. Imaging human cerebral pain modulation by dose-dependent opioid analgesia: a positron emission tomography activation study using remifentanyl. *Anesthesiology* 2007; 106: 548–56

52. Logier R, Jonckheere J de, Delecroix M, *et al.* Heart rate variability analysis for arterial hypertension etiological diagnosis during surgical procedures under tourniquet. Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference 2011; 2011: 3776–9
53. Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N, Guye M, Piana F, Constant I. Response to: PAN-2013-0130 - 'Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanyl', recommended preset values for the skin conductance equipment was not used. Paediatric Anaesthesia 2013; 23: 962
54. Hurley RW, Adams, Meredith C B. Sex, gender, and pain: an overview of a complex field. Anesthesia and Analgesia 2008; 107: 309–17
55. Boettger MK, Schulz S, Berger S, *et al.* Influence of age on linear and nonlinear measures of autonomic cardiovascular modulation. Annals of noninvasive electrocardiology : The official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc 2010; 15: 165–74
56. Silke B, Guy S, Riddell JG. Effects of beta-adrenoceptor agonists and antagonists on heart-rate variability in normal subjects assessed using summary statistics and nonlinear procedures. Journal of Cardiovascular Pharmacology 1997; 30: 817–23
57. Bonhomme V, Uutela K, Hans G, *et al.* Comparison of the surgical Pleth Index™ with haemodynamic variables to assess nociception-anti-nociception balance during general anaesthesia. British Journal of Anaesthesia 2011; 106: 101–11
58. Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T, Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. British Journal of Anaesthesia 2013; 111: 627–9
59. Szental JA, Webb A, Weeraratne, *et al.* Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANI®) monitoring: a randomized clinical trial. British Journal of Anaesthesia 2015: 640–5

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Screening der Patienten S. 8

Abbildung 2: Beispiel einer ANI-Aufzeichnung S.13

Abbildung 3: Einzelne Messpunkte der Patientengruppen S. 19

Abbildung 4: Analgesia-Nociception-Index 1 S. 22

Abbildung 5: Analgesia-Nociception-Index 2,5 S. 24

Abbildung 6: Surgical-Pleth-Index S. 26

Abbildung 7: Herzfrequenz S. 28

Abbildung 8: Systolischer Blutdruck S. 30

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenklientel S. 21

7 Anhang

7.1 Ethikantrag

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Schwanenweg 20
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-18 31

Datum: 22.6.2010

PD Dr. med. B. Bein
Christoph Ilies
Klinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin
UKSH, Campus Kiel
Schwanenweg 21
24105 Kiel

AZ.: A 120/08

Studienplan: Evaluierung des Surgical Streß Index (SSI) während Allgemeinanästhesien und Spinalanästhesien
Antrag, Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Antragsteller: Christoph Ilies, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, UKSH, Campus Kiel

Studienleitung: ehem. Prof. Dr. med. Jens Scholz, jetzt PD Dr. Bein

Datum des

Erstantrages: 27.02.2008

Datum des

Erw.antrages: 23.04.2010/9.6.2010

Sehr geehrter Herr Kollege Bein, sehr geehrter Herr Kollege Ilies,
vielen Dank für Ihren Erweiterungsantrag zu der obengenannten Studie.

Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als
Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen den Erweiterungsantrag keine
berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION



Universitäts-Kinderklinik · Schwannenweg 20 · 24105 Kiel

Prof. Dr. med. Berthold Bein
Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Schwanenweg 21
24105 Kiel

Postadresse:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9
D-24105 Kiel
Telefon 04 31 / 597-1809
Telefax 04 31 / 597-5333
Datum: 19.5.2011

AZ: A 120/08, A 124/08, A 128/08, A 141/08, A 143/08, A 174/08 und
AZ: A 122/09 (bitte stets angeben)
Studienplan: Evaluierung des Surgical Pleth Index (SPI) zum Erfassen
des Schmerzniveaus bei postoperativen Patienten im Auf-
wachraum

Studienleiter: Prof. Dr. Berthold Bein, Klinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin; UKSH, Campus Kiel
Ihr Schreiben vom: 26.4.2011 (Eingang 29.4.2011) - Erweiterungsantrag


Sehr geehrter Herr Kollege Bein,

die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel nimmt Ihr obengenanntes Schreiben zur Kenntnis.

Gegen die Erweiterung der Studie mit der zusätzlichen Verwendung des CE-zertifizierten Gerätes PhysioDoloris bestehen keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Bitte teilen Sie uns noch mit, ob die Studie von dem Hersteller des Gerätes gesponsert wird und ob Änderungen in der Patienteninformation erforderlich sind.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen


Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn
Vorsitzender der Ethik-Kommission


Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

7.2 Einverständniserklärung/Patienteninformation/ Patientenbogen

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein

KLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE UND OPERATIVE INTENSIVMEDIZIN

DIREKTOR: PROF. DR. MED. M. STEINFATH



Einverständniserklärung

Evaluierung des Analgesia Nociception Index (ANI) zum Erfassen des Schmerzniveaus während Allgemeinanästhesien und Spinalanästhesien

Vor- und Zunahme der Patientin/des Patienten

Ich bin von _____ über die geplante Untersuchung ausreichend mündlich und schriftlich informiert worden. Ziele, Methoden und die möglichen Risiken wurden mir ausführlich in verständlicher Form dargelegt. Ich habe die Patienteninformation gelesen und verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, die Studie mit meinem Arzt zu besprechen und Fragen zu stellen. Alle meine Fragen und Bedenken wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich weiß, dass meine Studienteilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Zusage zur Teilnahme zurückziehen kann und mir daraus für meine weitere Behandlung keine Nachteile entstehen.

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der klinischen Prüfung meine Daten und Krankheitsdaten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße aufgezeichnet und anonymisiert (d.h. ohne Namensnennung) zur Auswertung der Ergebnisse verwendet werden. Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten werden strikt vertraulich gemäß dem Datenschutz behandelt. Einer wissenschaftlichen Auswertung der Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie. Ein Exemplar dieser Einwilligung und eine Kopie der Patienteninformation habe ich erhalten.

Unterschrift der Patientin/des Patienten

Datum

Unterschrift der Ärztin/des Arztes

Datum

Verbesserung der Medikation möglich. Durch die Untersuchungen wollen wir diese Methode (ANI) erproben.

Wir bitten Sie, an dieser Untersuchung teilzunehmen und uns die erhobenen Daten zur Auswertung zur Verfügung zu stellen. Dadurch hoffen wir in Zukunft die Betreuung von Patienten während einer Narkose weiter zu verbessern. Wir verpflichten uns unter allen Umständen zu folgenden Punkten:

1. Die Durchführung der einzelnen Narkoseverfahren wird sich bei Ihnen in keiner Weise von dem in unserer Klinik üblichen Vorgehen unterscheiden.
2. Ihre Zustimmung oder Ablehnung wird weder die Anästhesie noch die Operation in irgendeiner Weise beeinflussen.
3. Die Untersuchung beinhaltet keine zusätzlichen Risiken oder Gefahren für Sie, da keine invasiven Maßnahmen durchgeführt werden.
4. Alle erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Ihre Daten werden streng anonym ausgewertet. Dazu ist Ihre Zustimmung notwendig.
5. Sie können jederzeit, auch nach Beginn der Untersuchung, ohne Nennung von Gründen Ihre Zustimmung zurückziehen, ohne dass sich daraus Nachteile für Sie ergeben.

ANI

Patientenbogen Nr. _____

Datum: _____

Patientenaufkleber

Alter: _____

Größe: _____ cm, Gewicht: _____ kg,

BMI: _____ kg/m²

ASA: _____

Raucher: ja / nein Alkohol: ja / nein

Allergien: _____

Vorerkrankungen: _____

Medikamente: _____

OP – Dokumentation

Eingriff: _____

OP – Dauer: _____ min, Beginn: _____, Ende: _____

Studiengruppe:

☐

I. Allgemeinanästhesie:

Präoxygenierung: FiO₂ _____ l

Induktion: _____ % _____ mg, Wirkstoff: _____
und _____ µg Wirkstoff: _____

Relaxation: _____ mg/kgKG, Wirkstoff: _____

Beatmung: FiO₂ _____ l, PEEP _____ cmH₂O,
max. Beatmungsdruck: _____ cmH₂O, Atemfrequ.: _____ /min,
Vt: _____ ml

Sedierung: _____ % _____ ml/h, Wirkstoff: _____

_____ % _____ ml/h, Wirkstoff: _____

Analgesie: _____ µg, Wirkstoff: _____

_____ µg, Wirkstoff: _____

☐

II. SPA ohne Sedierung:

Analgesie: _____ % _____ ml, Wirkstoff: _____

O₂: _____ l/min

☐

III. SPA mit Sedierung:

Analgesie: _____ % _____ ml, Wirkstoff: _____

_____ % _____ ml, Wirkstoff: _____

Sedierung: _____ % _____ ml/h, Wirkstoff: _____

_____ % _____ ml/h, Wirkstoff: _____

O₂: _____ l/min

Besonderheiten: _____

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich im Besonderen bei Herrn Prof. Dr. med. Berthold Bein für das Überlassen des Themas und das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit bedanken.

Ebenso danke ich Prof. Dr. med. Norbert Weiler für die rasche Bearbeitung und Korrektur der Endfassung, so dass ein fristgerechtes Einreichen möglich war.

Weiter gilt mein Dank meinem Betreuer PD Dr. med. Matthias Grünewald. Sein Engagement, seine konstruktive Kritik und seine Beratung, waren eine sehr große Hilfe und ermöglichten die Fertigstellung dieser Arbeit.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich allen Patientinnen und Patienten, welche sich freiwillig bereit erklärt haben an der Studie teilzunehmen, sowie dem gesamten Team der Anästhesie, Radiologie und Urologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins, Campus Kiel aussprechen. Ohne sie wäre meine Arbeit nicht möglich gewesen.

Ganz besonders möchte ich auch meinem Bruder Philipp danken, er war für mich stets eine große Hilfe was die Formatierung und graphische Umsetzung der Arbeit angeht und stand mir immer mit Rat und Tat zur Seite.

Mein Dank gilt ebenfalls meinem Ehemann Peter, der mich während dem Erstellen der Dissertation immer motiviert und unterstützt hat und somit zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die mit ihrer stetigen Unterstützung, endlosen Geduld und Liebe immer ein großer Rückhalt für mich waren und sind. Ohne sie wären mein Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen. DANKE!

9 Eidesstattliche Versicherung

Name und Vorname: KURRLE geb. Kienle Lisanne

Geburtsdatum/-ort: 23.09.1985 in Stuttgart

Staatsangehörigkeit: deutsch

Email: lisannekienle@gmail.com

Betreuer: Prof. Dr. med. Berthold Bein

PD Dr. med. Matthias Grünewald

Thema der Dissertation: Perioperative Evaluierung des Analgesia-Nociception-Index (ANI) zur Erfassung des Schmerzniveaus während Allgemein- und Spinalanästhesie

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass:

1. meine Dissertation, abgesehen von Ratschlägen meines Doktorvaters und meiner sonstigen akademischen Lehrer, nach Form und Inhalt meine eigene Arbeit ist, dass ich außer den in der Arbeit aufgeführten keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe, und dass meine Arbeit bisher, weder ganz noch in Teilen, keiner anderen akademischen Stelle als Dissertation vorgelegen hat.
2. Veröffentlichungen nach den Richtlinien über Benotung von Dissertationen in folgender Form erfolgt sind: Als Abstract: Perioperative Evaluierung des "Analgesia Nociception Index" (ANI) zur Erfassung des Schmerzniveaus während Allgemeinanästhesie und Spinalanästhesie
3. die zuständige Ethikkommission zugestimmt hat, dass Forschungsvorhaben an Menschen vorgenommen wurden. Ethikantrag AZ 120/08.
4. ich bis zum heutigen Tag 8 Semester in Kiel studiert habe (MatrNr.: 1776).

5. Herr Prof. Dr. med. Markus Steinfath, Kommissarischer Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, UKSH, Campus Kiel, einverstanden ist, dass diese Dissertation an seiner Einrichtung geschrieben wurde.
6. für die Nutzung von Arbeitsmöglichkeiten der wissenschaftlichen oder klinischen Einrichtung der Fakultät durch mich das Einverständnis der Leitung der Einrichtung vorliegt.

Kiel, den 05.12.2017

Lisanne Kurrle

10 Projektbezogene Publikationen

Deutscher Anästhesiekongress 2017, 03-05. Mai 2017,

Abstract:

Perioperative Evaluierung des “Analgesia Nociception Index” (ANI) zur Erfassung des Schmerzniveaus während Allgemeinanästhesie und Spinalanästhesie

T. Iden, **L. Kienle**, B. Fondermann, B. Bein, M. Grünewald

Perioperative Evaluierung des “Analgesia Nociception Index” (ANI) zur Erfassung des Schmerzniveaus während Allgemeinanästhesie und Spinalanästhesie

T. Iden¹, L. Kienle¹, B. Fondermann¹, B. Bein², M. Grünewald¹

1) Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

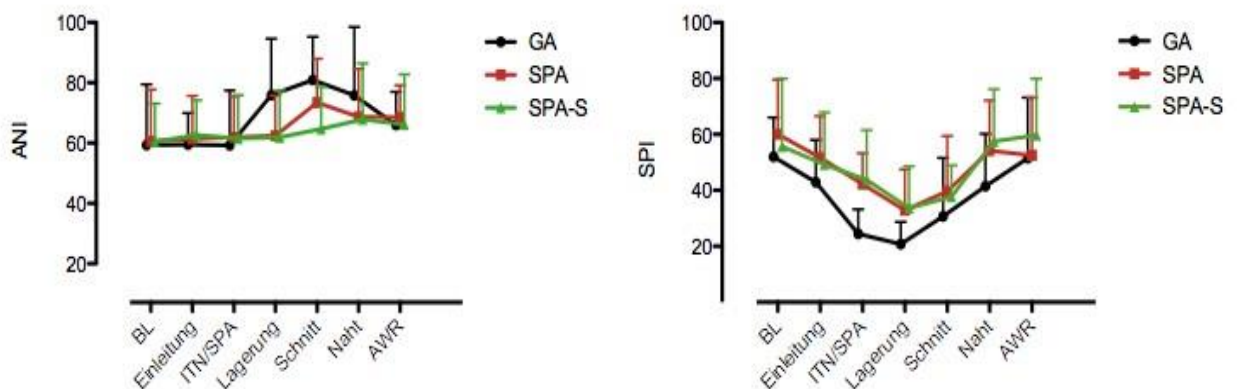
2) Asklepios Klinik St. Georg, Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Hamburg

Fragestellung: Die moderne Anästhesie besteht aus den Komponenten Hypnose, Analgesie und Immobilisation.

Während die Beurteilung von Hypnose und Muskelrelaxation bereits standardisiert erfolgt, beruht die Evaluation der Analgesie regelhaft auf Suggestivparametern wie Herzfrequenz, Blutdruck und Bewegung. Der „Analgesia Nociception Index“ (ANI) basiert auf der Analyse der Herzfrequenzvariabilität und soll das Analgesieniveau beurteilen.¹ Inwiefern die Wahl des Narkoseverfahrens sowie Lagerungsmanöver (Kopf tief) den ANI beeinflussen soll in dieser Untersuchung geprüft werden. Der „Surgical Pleth Index“ (SPI), eine weitere Variable zur Beurteilung der Analgesie, beruht auf der Pulsplethysmographie und soll vergleichend evaluiert werden.²

Material/Methoden: Nach Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission wurden 45 Patienten in die Beobachtungsstudie eingeschlossen. Drei Gruppen mit jeweils 15 Patienten wurden für elektive gynäkologische und urologische Operationen in Steinschnittlagerung gebildet: Allgemeinanästhesie (GA), Spinalanästhesie (SPA), Spinalanästhesie mit Sedierung (SPA-S). Die ANI- und SPI-Messungen erfolgten synchron zu festgelegten Zeitpunkten vor, während und nach der Operation bzw. der Umlagerung. Die Auswertung erfolgte anhand Friedman und Dunn Post-Testung.

Ergebnisse: Die Art der Anästhesie hat keinen signifikanten Einfluss auf den ANI ($p \geq 0,05$). Eine signifikante Erhöhung des ANI zeigt sich jedoch in allen Gruppen beim Lagerungsmanöver. Der SPI zeigt gegenüber der Gruppe GA signifikant erhöhte Werte in der SPA und SPA-S Gruppe. Beim Lagerungsmanöver zeigt sich der SPI - analog dem ANI - in allen Gruppen signifikant verändert. Die Herzfrequenz fiel in allen Gruppen während des Lagerungsmanövers signifikant ab, eine signifikante Änderung des systolischen Blutdrucks war nicht zu verzeichnen.



Schlussfolgerung: Die Wahl des Narkoseverfahrens hat, im Gegensatz zum SPI, keinen Einfluss auf die ANI-Messungen. Allerdings werden ANI und SPI durch Lagerungsmanöver beeinflusst und müssen in derartigen Situationen gesondert interpretiert werden.

Literatur:

- 1) Logier, R. et al., PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia/nociception balance evaluation using heart rate variability analysis, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2010.
- 2) Illies, C. et al., Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia, Br J Anaesth., 2010.